

380

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Samedi 26 Mai 1900, à 1 heure

PAR

Georges SANTOS

NÉ A LISBONNE (PORTUGAL), LE 17 OCTOBRE 1876

LES RÉCENTES RECHERCHES

SUR

L'AGGLUTINATION DES MICROBES

(LE SÉRODIAGNOSTIC)

PRÉSIDENT: M. DEBOVE, professeur.

JUGES. { MM. A. GAUTIER, professeur.
ACHARD, } agrégés.
ANDRÉ, }

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1900

380



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Samedi 26 Mai 1900, à 1 heure

PAR

Georges SANTOS

NÉ A LISBONNE (PORTUGAL), LE 17 OCTOBRE 1876

LES RÉCENTES RECHERCHES

SUR

L'AGGLUTINATION DES MICROBES

(LE SÉRODIAGNOSTIC)

PRÉSIDENT: M. DEBOVE, professeur.

JUGES. { MM. A. GAUTIER, professeur.
ACHARD, } agrégés.
ANDRÉ, }



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS
3, RUE RACINE, 3

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FAU ABIEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	{ HUTINEL.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.	CORNIL.
Histologie.	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.	BERGER.
Pharmacologie et Matière médicale.	POUCHET.
Thérapeutique.	LANDOUZY.
Hygiène.	PROUST.
Médecine légale.	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BRISAUD.
Pathologie expérimentale et comparée.	CHANTEMESSE.
Clinique médicale.	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ GRANCHER.
Maladies des enfants.	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	{ TERRIER.
Clinique chirurgicale.	{ DULAY.
	{ LE DENTU.
	{ TILLAU.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchement.	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	VAQUEZ.
ANDRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER.	WALLICH.
BROCA (AUG.).	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	ROGLR.	WIDAL.
CEARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	
PIERRE DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE ET A MES SŒURS

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR DEBOVE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOPITAL BEAUJON
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Jé le remercie de l'honneur qu'il me fait en acceptant
la présidence de ma thèse.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
AVANT-PROPOS.	7
A. — SÉRODIAGNOSTIC DES MALADIES.	9
I. — <i>Fièvre typhoïde</i>	9
Technique.	10
Réaction négative persistante dans la fièvre typhoïde. . . .	16
Réaction positive dans le cours de maladies, autres que la fièvre typhoïde.	19
Rapport entre la réaction et les divers symptômes, la durée, la gravité et le pronostic de la maladie.	20
Époque de disparition de la réaction après la maladie. . . .	26
Valeur diagnostique de la réaction.	28
Séro-réaction dans l'enfance.	31
II. — <i>Infections diverses</i>	36
Tuberculose.	36
Pseudo-tuberculose.	48
Fièvre de Malte.	50
Fièvre jaune.	58
Infections par le pneumocoque.	62
Choléra.	65
Morve.	69
Maladie de Picton.	73
Infections coli-bacillaires.	73
Peste.	76
Péripleumonie et choléra des pores.	76
Diphthérie.	76
Psittacose.	83
Charbon.	85
Tétanos.	88
Bacille pyocyanique.	92

	Pages.
B. — ÉTUDE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE.	94
I. — Répartition de la substance agglutinante dans l'orga- nisme.	94
Réaction agglutinante dans les divers liquides de l'organisme.	94
Passage de la propriété agglutinante à travers le placenta..	95
Répartition de la substance agglutinante dans le sang. . . .	98
Production expérimentale de la substance agglutinante. . .	99
II. — Nature de la substance agglutinante.	101
Propriétés.	101
Lieu de formation et de destruction.	104
Rapports avec les autres substances contenues dans le sérum (substances bactéricides; atténuantes, lysogènes), relations avec l'immunité.	106
III. — Mécanisme de l'agglutination.	112
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.	116
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.. . . .	121

AVANT-PROPOS

Le phénomène de l'agglutination des microbes et le sérodiagnostic ont donné lieu, depuis leur découverte, à la publication d'un grand nombre de travaux.

Nous essayerons d'en réunir et analyser les plus importants, en tâchant ainsi de mettre la question au point.

Une partie de la thèse de M. Bensaude, soutenue en juillet 1897, et faite sous la direction de M. Achard, est consacrée à une synthèse de ce genre. Nous ne prendrons donc que les travaux parus après cette date en renvoyant à cette thèse pour ceux qui lui sont antérieurs.

Nous tenons à témoigner ici notre vive reconnaissance à nos maîtres dans les hôpitaux, MM. Pozzi, Duplay, Oulmont, Pierre Delbet, qui nous ont enseigné la médecine et la chirurgie.

Que notre ami M. Bensaude, qui nous a aidé dans ce travail, veuille bien accepter nos remerciements et croire à notre amitié sincère.

Voici le plan sous lequel nous nous proposons d'exposer notre travail :

A. — SÉRODIAGNOSTIC DES MALADIES.

1° *Fièvre typhoïde* ;

2° *Autres infections*.

B. — ÉTUDE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE (Théorie).

A. SÉRODIAGNOSTIC DES MALADIES

I. Fièvre typhoïde.

Dès la communication de M. Widal à la *Société médicale des hôpitaux* (1), les observations de sérodiagnostic affluèrent de tous côtés, confirmant les résultats obtenus par cet auteur.

Il serait donc superflu d'en publier d'autres, car la réaction de Widal est entrée aujourd'hui dans la pratique courante en France et à l'étranger comme un élément de diagnostic des plus importants pour décèler la fièvre typhoïde.

Nous nous bornerons ici à étudier quelques points spéciaux concernant la technique, les réactions négatives persistantes dans la fièvre typhoïde, les réactions positives dans d'autres maladies.

Ensuite, nous étudierons successivement la persistance de la réaction après la maladie, la valeur de la méthode du sérodiagnostic, et la réaction dans l'enfance.

(1) 26 juin 1896.

Technique.

La technique du sérodiagnostic est restée telle que M. Widal l'avait proposée et ses méthodes ont à peine subi de modifications.

Ainsi on arriva à la conviction que la dilution de 1/10 qu'il avait proposée était trop faible. R. Stern (1) fait remarquer qu'il y a des sérums de non typhiques qui agglutinent à cette dilution et même à d'autres plus élevées.

Sklover (2) et Biberstein (3), sous la direction de Stern, ont entrepris des recherches sur 150 cas de non typhiques et qui antérieurement n'avaient jamais eu de fièvre typhoïde. Ils trouvèrent une réaction positive à 1/10 dans 25 pour 100 des cas; de 1/20 dans 7 pour 100; de 1/30 dans 2 pour 100; dans 1 cas Sklover a trouvé la réaction à 1/40.

Kühnau (4) sur 50 personnes bien portantes ou souffrant d'autres maladies et n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde, trouve la réaction dans 4 cas à 1/30, dans 3 à 1/35-1/40 et une fois à 1/50.

(1) R. STERN. Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. *Centralblatt f. innere Medizin*, 1896, 49, et Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1897, 11, 12.

(2) SKLOVER. Beiträge zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Leipzig, 1897, Dis. Inaug.

(3) BIBERSTEIN. Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus Dissert. Inaug. Breslau, mai 1898.

(4) KÜHNAU. Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. *Berlin. Klin. Wochenschrift*, 1897, 19.

Stern, à la suite de ces expériences, proposa donc d'employer dès le début une solution de $1/40$. ou $1/50$.¹

Presque tous les auteurs sont aujourd'hui d'accord sur ce que la réaction n'a une valeur diagnostique absolue que si elle est produite à une forte dilution et ils ne se servent que d'une dilution d'au moins $1/50$.

D'autres facteurs importants paraissent avoir une certaine influence dans la production de la réaction.

Kolle (1) dit que l'intensité de l'agglutination des bacilles typhiques paraît dépendre de la virulence des cultures employées; les bacilles peu virulents agglutinent plus fortement que les bacilles ayant une plus grande virulence. Kühnau (2) trouve qu'un même sérum typhique très actif agglutinait, dans de certaines conditions, une culture non virulente à une dilution de $1/300$ et que ce même sérum dans ces mêmes conditions n'agglutinait une culture virulente qu'à $1/100$.

Nous pouvons donc répéter avec MM. Achard et Bensaude « qu'il est prudent de choisir pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde un échantillon de bacille d'Eberth connu et éprouvé apte à se laisser agglutiner aisément ».

L'âge de la culture a été aussi un point de discussion, car, comme on sait, les bacilles sont d'autant moins virulents que la culture est plus âgée, de plus ils sont peu mobiles dans les vieilles cultures et l'action paralysante

(1) KOLLE. Zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. *Deutsch. med. Wochenschrift*, 1897.

(2) KÜHNAU. Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus, *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1897, 19.

de la réaction plus difficile à reconnaître, parfois aussi elles donnent lieu à la formation de faux amas pouvant faire faire des erreurs de diagnostic. Du Mesnil de Rochemont recommande les cultures âgées de 5 à 8 heures ; Stern (1) de 8 à 12 heures ; C. Frankel (2) de 6 à 8 heures ; Kühnau de 15 heures. En tout cas tous les autres auteurs sont aujourd'hui d'accord sur ce que l'âge des cultures ne doit jamais dépasser 24 heures.

La rapidité et l'intensité de la réaction est aussi sous la dépendance de la température : ainsi, à l'étuve à 37° elle se développe plus rapidement et avec une plus grande intensité qu'à la température du laboratoire (Widal et Sicard) (3).

Un autre facteur important est le temps. D'après Stern, la meilleure réaction est celle qui se produit à 37° après 6 à 8 heures. En France on ne considère comme positive qu'une réaction qui, dans l'espace d'une 1/2 heure au plus, présente une agglutination nette et une parfaite immobilité des bactéries.

Les 2 méthodes, macroscopique et microscopique, ont été employées indifféremment au début, mais laquelle des deux doit être préférée ? Quelques auteurs ont préféré l'épreuve macroscopique (Haedke (4), Schef-

(1) STERN. Über Fehlerquellen der Serodiagnostik. *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1897, 11, 12.

(2) C. FRANKEL. Weitere Erfahrungen über den Wert der Widal'schen Probe. *Deut. Med. Wochenschrift*, 1897, 16.

(3) WIDAL et SICARD. Action des températures élevées sur le pouvoir agglutinatif. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1897, 15 janvier.

(4) HAEDKE. Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widal's serumdiagnostisches Verfahren. *Deutsch. Med. Wochenschrift*, 1897, 2.

fer) (1). Du Mesnil de Rochemont (2) pensait que cette dernière devait être toujours complétée par l'examen microscopique. Par contre, C. Frankel (3), Stern (4), Gruber (5) ont admis que : « l'observation microscopique est la forme la plus fine et la plus rigoureuse de la réaction. » (C. Frankel).

C'est cette méthode microscopique qui doit être préférée en pratique, car elle s'obtient plus rapidement et elle n'exige que de petites quantités de sérum. C'est pour ces raisons qu'on l'emploie aujourd'hui presque exclusivement.

La réaction de l'agglutination peut être obtenue aussi bien avec des bacilles vivants qu'avec des bacilles tués. M. Bordet (6) observa que des vibrions du choléra tués par le chloroforme sont agglutinés par du sérum de choléra. MM. Widal et Sicard (7) étudièrent soigneusement ce phénomène sur les bacilles typhiques. Ils trouvèrent que les bacilles tués par une température de 70°-100°

(1) SCHEFFER. Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus Abdominalis. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1897, 11.

(2) DU MESNIL DE ROCHEMONT. Ueber die Gruber-Widal'sche Serumdiagnostik bei Typhus Abdominalis. *Munch. Med. Wochenschrift*, 1897, 5.

(3) C. FRÄNKEL. Ueber den Wert des Widal'sche Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1897, 3.

(4) STERN. Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. *Berlin. Klin. Wochenschrift*, 1897, 11, 12.

(5) GRUBER. Beiträge zur Serum-Diagnostik des Typhus abdominalis. *Munch. Med. Wochenschr.*, 1897, 17 et 18.

(6) BORDET. Sur le mode d'action des sérums préventifs. *Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1896, p. 208.

(7) WIDAL et SICARD. Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sur sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. *Ac. de méd.*, 29 septembre 1896.

perdent en partie, mais non pas complètement, leur propriété de se laisser agglutiner, tandis que les bactéries tuées par l'exposition pendant une demi-heure à trois quarts d'heure à une température de 57 à 60° se comportent absolument comme si elles étaient vivantes.

Dieudonné (1) trouva qu'avec les cultures de choléra tuées par les vapeurs du chloroforme la réaction était plus rapide qu'avec les cultures vivantes. Par contre, la réaction ne s'observait pas avec des bactéries tuées avec moins de ménagements par une température très élevée.

Il faut donc certainement, pour que l'agglutination se produise, qu'aucune modification essentielle du corps des bactéries ne soit survenue.

M. Widal a tué des cultures typhiques avec du formol. Il ajoute une goutte de formol à 50 gouttes d'une culture âgée de 2 jours. Les bacilles sont alors conservés comme s'ils étaient embaumés. Deux cultures conservées dans cet état pendant deux mois présentaient au bout de ce temps la même agglutination qu'avant.

M. Widal accorda une grande importance à ce fait, car les cultures peuvent être ainsi conservées et employées à l'égal d'un réactif chimique; il ajoute cependant que si la réaction est douteuse, on est obligé de la contrôler avec une culture vivante et jeune. Il faut également remarquer que par l'emploi d'une culture morte on n'observe plus un des phénomènes de la réaction : l'immobilisation des bactéries.

(1) DIEUDONNÉ. Experimentelle und Kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinirenden (paralysirenden) Stoffe der Immunisera. *Habilitationsch. Würzburg.*, 1898, p. 15.

Étant données les propriétés des agglutinines, leur grande ténacité, leur adhérence aux substances albuminoïdes du plasma sanguin, on ne sera pas surpris d'un fait très important au point de vue pratique et sur lequel M. Widal a énormément insisté, c'est-à-dire que le sang desséché donne encore la réaction agglutinative lorsqu'on le redissout.

MM. Widal et Sicard (1) étudièrent les premiers, très soigneusement, l'action agglutinative du sang desséché. Ils l'ont trouvé dans tous les cas et ont vu qu'elle était plus faible que celle d'une quantité égale de sang frais. Ces auteurs ont décrit avec beaucoup de précision la technique et ils font remarquer que la substance sur laquelle on dessèche le sang n'est pas indifférente. Ils conseillent le papier uni. Johnston et Taggart (2) confirment ces expériences en obtenant toujours des résultats favorables avec des échantillons venant de diverses contrées du Canada.

Pfuhl (3), Pick (4) et van Oordt (5) arrivent aux mêmes résultats en employant la même méthode.

(1) VIDAL et SICARD. Recherches sur la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséché des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. *Bul. et Mém. Société médicale des Hôpitaux*, 31 juillet 1896.

(2) JOHNSTON et TAGGART. Observation on the serum reaction in typhoid fever and experimental cholera by the dried blood method. *Britisch. Medi. Journ.*, 5 décembre 1896.

(3) PFUHL. Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. *Centralbl. für Bakt.*, 20 janvier 1897.

(4) PICK. Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trochenmethode. *Wiener. Klin. Wochenschr.*, 1897, 4.

(5) VAN OORDT. Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Munch. Med. Wochenschr.*, 1897, 13.

Cependant cette méthode présente l'inconvénient de ne pas permettre d'établir un degré exact de dilution et de plus le sang desséché donne lieu plus souvent à la formation de faux amas (Johnston et Taggart).

Réaction négative persistante dans la fièvre typhoïde.

Malgré le grand nombre d'observations publiées, toutes favorables à la méthode du sérodiagnostic, il convient de remarquer qu'il y a des cas où la réaction ne se fait pas dans des fièvres typhoïdes confirmées par tous les autres symptômes cliniques habituels ou par l'autopsie.

Quelques auteurs ont nié l'existence de ces réactions négatives, mais des observations ont été rapportées qui ne permettent pas le doute.

Quelques-uns de ces cas ont été confirmés par la présence du bacille d'Eberth dans le sang du malade : Antony et Ferré (1) en rapportent deux observations, MM. Widal et Sicard (2) une, Biggs et Park (3) une aussi.

Dans d'autres, ce fut l'autopsie qui confirma le dia-

(1) ANTONY et FERRÉ. Deux cas de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde négatifs, avec présence du bacille d'Eberth dans le sang. *Journal de méd.*, Bordeaux, 1897, 30.

(2) WIDAL et SICARD. Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 424.

(3) BIGGS and PARK. The serum test for the diagnosis of typhoid fever with a description of the method followed and the results obtained in its use in the laboratories of the health department of New-York City. *Ann. J. M. Sc. Philadel.*, 1897, n. s. CXIII, p. 274-298.

gnostic de fièvre typhoïde posé malgré la réaction négative. Mais ici, il est vrai, on pourrait objecter que la réaction aurait pu apparaître si la vie des malades avait été prolongée. Pelon (1) et Curschmann (2) citent l'un un cas, l'autre deux cas à réaction négative. Dans ces deux derniers cas la recherche a été faite plusieurs fois dans les deuxième et troisième semaines.

Haushalter (cité par Couture) (3), Morillo (4), Fürbringer (5), Cabot (6), Johnston et Taggart (7) rapportent chacun un cas à réaction négative dont l'évolution clinique permet de poser le diagnostic certain de fièvre typhoïde. Kasel (8) en rapporte deux.

Sur 105 cas de fièvre typhoïde Colville et Donnan (9)

(1) PELON. Séro-diagnostic négatif dans un cas de fièvre typhoïde mortelle. *Gaz. Hôp.*, 1898, n° 91, p. 837-839.

(2) CURSCHMANN. Der. Unterleibstypus, Vienne, 1898 (Nothnagel, spéciale Pathologie und Therapie), par Alfred Hölder, p. 406.

(3) COUTURE. La fièvre typhoïde chez l'enfant et son séro-diagnostic. *Thèse*, Paris, 25 février 1897. Steinheim, p. 67.

(4) MORILLO. La séro-réaction et le séro-diagnostic. *Thèse*, Paris, décembre 1896.

(5) FÜRBRINGER. Verein für innere Medizin zu Berlin, 12 avril 1897. *Munch. Med. Wochenschr.*, 1897, 16.

(6) CABOT. Remarks on Widals « Clump reaction » in typhoid fever. *Boston Journ.*, février 1897.

(7) JOHNSTON et TAGGART. On the difference between serum and blood solutions, the conditions of the test culture and the significance of bact. coli infection in relation to typhoid diagnosis. *Montreal Med. Journal*, mars 1897.

(8) KASEL. Beiträge zur Lehre der Gruber-Widal'schen Serodiagnose des Unterleibstypus. Wursburg, 1899. Stabel.

(9) COLVILLE et DONNAN. Untersuchungen von 100 Fällen von Typhus mit der Serumprobe. *British Med. Journal*, 16 octobre 1897.

trouvent 2 fois la réaction négative; Thompson (1), 3 fois sur 163 cas; Fison (2), 8 sur 81; Beco (3), 5 sur 16.

Il est des cas où la réaction existe pendant la maladie mais avec une puissance d'agglutination extrêmement faible et que l'on a souvent trouvé chez des individus normaux.

Haedke (4) n'a pu obtenir chez deux typhiques des réactions supérieures à 1/10. M. Achard (5) rapporte un cas où la valeur agglutinative était de 1/12 le 20^e jour, de 1/20 le 22^e et de 1/10 seulement le 24^e et le 26^e jours.

Guinon et Meunier (6), dans un cas de fièvre typhoïde compliquée de tuberculose miliaire, n'ont pu obtenir à aucun moment une réaction positive supérieure à 1/20. Sur 7 cas de fièvre typhoïde certaine, Kühnau (7) n'a pu obtenir une réaction positive durable à 1/20 que dans un cas. Dans un autre, dont le diagnostic fut aussi confirmé

(1) THOMPSON. The clinical value of the Widal test for the enteric fever. *Med. News York*, octobre 1897.

(2) FISON. Widal's sero-diagnosis of typhoid fever. *Brit. Med. Journal*, juillet 1897.

(3) BECO. Recherches sur la valeur de l'agglutination par la formaline et le sérum des typhisés en tant que moyen de diagnostic entre le bacillus typhosus et le coli-bacille. *Bullet. de l'Académie royale de Belgique*, 1898, n^o 4, p. 391-406.

(4) HAEDKE. Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widal's serumdiagnostisches Verfahren. *Deutsch. Med. Wochenschrift*, 1897, 2.

(5) ACHARD. Séro-diagnostic rétrospectif de la fièvre typhoïde et séro-diagnostic retardé. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 9 avril 1897.

(6) GUINON et MEUNIER. Du séro-diagnostic dans un cas de tuberculose aiguë et de fièvre typhoïde associées. *Société méd. des Hôpitaux*, 17 décembre 1897.

(7) KÜHNAU. Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1897, 19.

bactériologiquement, il ne trouva la réaction à 1/30 qu'aux 9^e, 17^e et 33^e jours de la maladie et au 18^e de convalescence. Un sérum normal très actif qu'il possédait agglutinait par contre les mêmes cultures et dans les mêmes conditions à la dilution de 1/50.

Quoique le nombre des observations de réactions négatives soit extrêmement petit en comparaison de la grande quantité de réactions positives publiées, il convient de ne pas rejeter d'emblée l'hypothèse d'une dothiéntérie, lorsque dans un cas douteux l'agglutination manque, même à une période avancée de la maladie.

Réaction positive dans le cours de maladies autres que la fièvre typhoïde.

La plupart des observations concernant des réactions positives dans d'autres maladies sûrement non typhiques, à l'exclusion d'une fièvre typhoïde antérieure n'ont pas une grande valeur, car dans quelques-unes le titre de la dilution n'est pas indiqué et dans les autres il est tellement faible qu'on ne peut lui accorder une importance diagnostique réelle. Nous ne reproduirons ici que les cas qui nous ont paru les moins critiquables.

Deux observations de Urban (1), où cet auteur dit avoir trouvé une réaction positive à 1/50 et une autre à 1/60 dans deux cas de méningite, sont cependant loin

(1) URBAN. Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus und die Grüber-Widal'sche Serodiagnostik. *Vien. Med. Wochens.*, n° 32, août 1897.

d'être probantes car l'agglutination ne se produisit qu'au bout de 2 heures.

Dernièrement Kasel (1) publie deux observations de pneumonie où il trouve une réaction à 1/50.

Il s'agissait de deux malades ayant présenté les symptômes pathognomoniques de la pneumonie, élévation et chute critique de la température, crachats typiques, foyers d'auscultation, herpès labial, etc., et dans les 2 cas pas de taches rosées ni d'hypertrophie de la rate, ni de diazo-réaction.

Cette réaction à 1/50 disparut dans les deux cas aussitôt après la maladie.

L'auteur dit que cette réaction est probablement le résultat d'une exaltation du pouvoir agglutinatif normal. Il compare cette exaltation à l'augmentation du pouvoir de résistance naturelle de Buchner (basé sur la présence des alexines) que produit l'injection de n'importe quelle bactérie.

Et la disparition du pouvoir agglutinatif dans ces deux derniers cas doit être comparée à la façon dont se comporte l'augmentation de résistance naturelle qui n'a qu'une courte durée.

Rapport entre la réaction et les divers symptômes, la durée, la gravité et le pronostic de la maladie.

L'inégalité avec laquelle se produit la réaction tant en

(1) KASEL. Beiträge zur Lehre Gruber-Widal'schen Serodiagnose des Unterleibstypus. Würzburg, 1899, p. 36. Stahel. ed.

ce qui concerne le moment de son apparition qu'en ce qui a trait à son intensité durant l'évolution de la maladie, soulève la question de savoir si cette apparente irrégularité n'est pas sous la dépendance de facteurs que nous puissions arriver à apprécier actuellement.

On peut en effet se demander s'il ne faut pas envisager comme telles les relations constantes qui pourraient exister entre l'agglutination et la présence ou l'absence de l'un ou l'autre des symptômes spécifiques de la fièvre typhoïde : élévation de la température, intensité de l'intoxication, durée de la maladie par rapport à la fièvre, apparition d'une récurrence, etc. D'autre part, les phénomènes d'agglutination pourraient se trouver influencés par l'âge du malade, par son état de nutrition, par l'action persistante possible de maladies anciennes, en particulier de celles qui comportent des auto-intoxications, par des complications de la fièvre typhoïde elle-même, par des médicaments, etc.

D'après Kasel (1), un seul des symptômes habituels de la fièvre typhoïde paraît être en rapport avec l'intensité de la réaction : c'est le ralentissement relatif du pouls. Le pouvoir agglutinatif, conclut-il d'après ses expériences, est en général plus élevé dans les cas où il y a un pouls ralenti que dans ceux où la fréquence du pouls est en rapport avec l'élévation de température.

Le rapport entre l'intensité de la réaction et l'élévation

(1) KASEL. Beiträge zur Lehre der Gruber-Widal Serodiagnose des Unterleibstypus. Würzburg, 1899.

de température fut étudié par Fison (1), Gundi (2) et Kasel (3). Ces auteurs arrivent à la même conclusion, qu'il n'existe aucune relation entre l'élévation de température et l'intensité de la réaction.

On a recherché aussi si la date d'apparition de l'agglutinine et son abondance concordaient ou non avec la gravité de l'infection. Catrin (4) et Craig (5) admettent que l'on trouve un retard dans l'apparition de l'agglutinine dans les cas légers. M. Widal avait déjà insisté au Congrès de Nancy (août 1896) sur le manque de relation entre la date d'apparition de la réaction et la gravité de l'infection. Elsberg (6), s'appuyant sur un nombre considérable d'observations, arrive à la même conclusion. Kasel, d'après ses observations, dit que ce ne sont précisément pas les cas légers qui présentent un retard dans l'apparition de la réaction.

Quant au rapport entre l'intensité de la réaction et la gravité de l'infection, Courmont (7) et Craig (8) attribuent aux cas légers une réaction plus faible qu'aux cas graves.

(1) FISON. Widal sero-diagnosis of typhoid fever. *Brit. Med. Journ.*, juillet 1897.

(2) GUNDI. Medicinische Gesellschaft zu Bologna, 17 décembre 1897.

(3) KASEL. *Loc. cit.*, p. 43.

(4) CATRIN. Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des Hôp.*, 16 octobre 1896.

(5) CRAIG. On Widal's method of diagnosticæting typhoid by means of blood serum. *New-York. Med. Journ.*, 1897, LXV.

(6) ELSBERG. The serumdiagnosis of typhoid fever. *New-York. Med. Record*, 10 avril 1897.

(7) COURMONT. Cent cas de séro-diagnostic. *Presse méd.*, 30 janvier 1897.

(8) CRAIG. On Widal's method of diagnosticæting typhoid by means of blood serum. *New-York. Med. Journ.*, 1897, LXV.

Mills (1) dit que l'action agglutinative croît jusqu'à un certain point avec la gravité de l'infection, mais cependant elle serait lente à apparaître ou même ferait défaut dans les cas très graves : elle serait alors pour ainsi dire paralysée. La plupart des auteurs, Stern (2), Scheffer (3), Förster (4), Widal (5), Thiroloix (6), Chantemesse (7), etc., ne trouvent aucun rapport entre l'intensité de l'infection et celle de la réaction.

Plus récemment, Kasel (8) trouve de fortes réactions dans 62,5 pour 100 des cas légers, 47,6 pour 100 des cas moyens et 58,3 pour 100 des cas graves, ce qui confirme l'opinion des précédents auteurs.

Les cas de pouvoir agglutinatif très élevé ne sont pas un signe de violence de l'infection, ainsi dans les 3 cas observés par MM. Widal et Sicard (9) où la puissance

(1) MILLS. De la méthode de Widal de séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Congrès de Moscou, 1897. *Munch. Med. Wochens.*, 1897, 37, p. 1024.

(2) STERN. Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. *Berlin. Klin. Wochens.*, 1897, 11, 12.

(3) SCHEFFER. Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. *Berlin. Kl. Woch.*, 1897, 11.

(4) FÖRSTER. Quantitative Untersuchungen über die agglutinirende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhus-Kranken und Reconvallescenten. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1897, XXIV. Heft 3.

(5) VIDAL. Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des Hôp.*, 16 octobre 1896.

(6) THIROLOIX. Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Presse méd.*, 4 novembre 1896.

(7) CHANTEMESSE. Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des Hôp.*, 2 avril 1897.

(8) KASEL. *Loc. cit.*, p. 43.

(9) VIDAL et SICARD. Étude sur le séro-diagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1897, p. 353-432.

agglutinative atteignait $1/5000$, $1/8000$ et $1/12\,000$; le 1^{er} et le 2^e répondaient à des malades légèrement atteints, il est vrai que le 2^e cas était celui d'un malade qui présentait une infection très grave et dont la terminaison fut fatale. Kasel (1) observe un cas d'agglutination à $1/4000$ correspondant à une forme moyenne entrant en convalescence. On ne trouve pas non plus de relation constante entre la durée de la maladie (et de la fièvre) et l'intensité de la réaction. Kasel (2) trouve comme moyenne 24,2 jours pour les cas à forte réaction et 28,8 pour ceux qui présentaient une réaction faible.

Ce même auteur présente 6 cas de récidives, dont l'un donne une réaction toujours négative, 2 autres une réaction faible et 3 une réaction forte, ce qui ne permet pas non plus d'établir de relations entre la présence de l'agglutination et les récidives.

D'après Kasel le signe du ralentissement du pouls, ordinairement d'un pronostic favorable, coïncide en général avec un haut pouvoir agglutinatif. De là à admettre qu'il existe des rapports entre cette réaction et le pronostic, il n'y a pas loin. Dans le but d'étudier ces rapports cet auteur ne compare la durée de la maladie avec l'intensité de la réaction que dans les cas de même gravité et sans complications. Il prend 21 cas moyens. Chez 11 de ces malades qui présentaient un pouvoir agglutinatif élevé, la fièvre ne dura que 24,7 jours en moyenne, tandis qu'elle persista 30,8 jours chez 10 malades à réac-

(1) KASEL. *Loc. cit.*, p. 44.

(2) KASEL. *Loc. cit.*, p. 44.

tion faible. « Parmi les cas de même intensité, dit-il, ceux qui présentent une réaction forte, sont du moins d'après nos observations, ceux qui comportent le pronostic le plus favorable. Nous croyons qu'en tenant compte de tous les autres facteurs et avant tout de la gravité du cas, on pourra néanmoins attribuer une certaine valeur à l'intensité de la puissance agglutinative parmi les éléments de pronostic. Ainsi chez un malade présentant des phénomènes généraux légers, le pronostic serait douteux si le pouvoir agglutinatif était faible, relativement bon s'il était fort et le pronostic serait fâcheux chez un malade présentant des phénomènes graves et une réaction faible, douteux si la réaction était forte » (1). Courmont (2) interprète lui aussi, comme favorable une réaction forte, et comme défavorable une réaction faible. Toutefois, d'après lui, le point capital dans le séro-pronostic consiste dans la comparaison entre les courbes d'agglutination et de température et les phénomènes généraux, si bien que l'on ne saurait porter un pronostic favorable que si la hauteur de la courbe d'agglutination correspond à la hauteur de la courbe de température.

Du Mesnil de Rochemont (3) voit aussi un pronostic plus favorable dans les cas à forte réaction. Pour Catrin (4) c'est de sa faiblesse et de son apparition tardive que dé-

(1) KASEL. *Loc. cit.*, p. 45.

(2) COURMONT. La courbe d'agglutination chez les typhiques. *Revue de Méd.*, octobre 1897 ; *Presse médicale*, 1898, n° 2.

(3) DU MESNIL DE ROCHEMONT. Ueber die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik bey Typhus abdominalis. *München. Med. Woch.*, 1897, 5.

(4) CATRIN. Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des Hôp.*, 16 octobre 1896.

pendrait un pronostic favorable. Tous les autres auteurs, tels que Scheffer (1), Widal (2), Hofmann (3), Lévy et Gissler (4), ne voient aucun rapport entre la réaction et le pronostic, l'intensité et la durée de la maladie.

Époque de disparition de la réaction après la maladie.

Divers auteurs ont recherché la façon dont se comporte la réaction après la maladie.

Nombreuses sont les observations où l'on signale des réactions positives longtemps après la maladie. Nombreuses aussi celles où l'on observa des réactions négatives, même avec une faible dilution quelques jours après l'entrée en convalescence.

Urban (5) trouve une réaction à 1/100 15 ans après une fièvre typhoïde.

Kasel (6) en trouve aussi à 1/50 après 5, 10, 15 et 21 ans.

Cet auteur confirme d'après ses observations les conclusions de MM. Widal et Sicard (7). « C'est surtout pen-

(1) SCHEFFER. Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. *Berl. Klin. Woch.*, 1897, 11.

(2) WIDAL. Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des Hôp.*, 16 octobre 1896.

(3) HOFMANN. Die Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. *Centralbl. f. inn. Med.*, 1897, 18-20.

(4) LEROY et GISSLER. Untersuchungen über Typhusserum. *Munch. Med. Woch.*, 1897, 23.

(5) URBAN. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, août 1897, n° 32.

(6) KASEL. *Loc. cit.*, p. 50.

(7) WIDAL et SICARD. *Annales Inst. Pasteur*, mai 1897.

dant les premières semaines ou les premiers mois que la réaction agglutinative faiblie. »

Ce fait présente une certaine importance en pratique car si dans un cas douteux on obtient une réaction forte, on peut presque à coup sûr affirmer qu'elle ne dépend pas d'une fièvre typhoïde antérieure mais bien de la maladie actuelle.

Les lois auxquelles sont soumises les conditions de persistance de la faculté d'agglutination après la maladie échappent presque totalement à notre connaissance. L'âge des malades paraît avoir une certaine influence sur ce rapport. Les observations de Kasel (1) montrent en effet que la réaction disparaît plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte.

Quelques auteurs sont d'avis que la persistance de la réaction est en raison directe de l'intensité de la réaction pendant la maladie et qu'elle n'a aucun rapport avec la gravité de l'infection ni avec sa durée.

D'autres prétendent que la disparition rapide s'observe plus fréquemment dans les formes bénignes.

La première de ces opinions semble la plus admissible car nous savons que les cas graves ne se distinguent pas par une forte réaction, et il est plus probable que les sujets qui ont acquis durant leur maladie un pouvoir agglutinant élevé, le conservent aussi plus longtemps que les autres.

Kasel (2) présente 17 observations dans lesquelles la

(1) KASEL. *Loc. cit.*, p. 51.

(2) KASEL. *Loc. cit.*, p. 52.

réaction fut recherchée du 220^e au 289^e jour après la chute de la température.

Sur ces 17 malades, 11 avaient eu un fort pouvoir agglutinant pendant la durée de la maladie, les 6 restants n'avaient présenté qu'une faible réaction.

Des 11 premiers, 2 seulement, c'est-à-dire 18,3 pour 100, présentèrent une réaction négative, tandis que 5 des 6 autres, c'est-à-dire 83,3 pour 100 ne donnèrent pas de réaction.

Ces observations sont en petit nombre pour pouvoir en tirer une conclusion, mais il paraîtrait toutefois d'après elles que la persistance du pouvoir spécifique d'agglutination dans le sang des typhiques convalescents dépend, toutes choses égales d'ailleurs, de la quantité d'agglutinine formée.

En tous cas, certaines observations où une forte réaction pendant la maladie disparaît très peu de temps après la convalescence montrent que d'autres facteurs peuvent entrer en ligne de compte.

Valeur diagnostique de la réaction.

Si le temps n'a fait que confirmer les premières espérances sur la valeur du sérodiagnostic, il nous a toutefois montré qu'il faut être très prudent et circonspect et qu'il faut attacher une importance majeure à la question du titrage. Les cas où l'on a trouvé une réaction négative sont l'exception et ceux où une agglutination a été obtenue dans d'autres maladies sont très rares. Dans ces der-

niers les plus fortes agglutinations n'ont atteint que rarement 1/50 et une seule fois la réaction a été observée à 1/60.

Fison (1) prétend que la séro-réaction permet de diagnostiquer la fièvre typhoïde avant que les autres symptômes cliniques soient manifestes. Mais ceci n'est pas applicable à tous les cas car si parfois la réaction apparaît de bonne heure, il arrive souvent qu'elle ne vient que tardivement, des fois même alors que des autres symptômes avaient déjà permis de soupçonner une fièvre typhoïde. Dans ces derniers cas même, la séro-réaction vient confirmer un diagnostic resté en suspens et possède l'importance d'un signe diagnostique de grande valeur.

Il est des cas où l'on ne peut d'après les signes cliniques faire le diagnostic de la fièvre typhoïde, à aucun moment pendant toute la durée de la maladie et le séro-diagnostic vient à lui seul l'éclairer.

Là comme pour les cas à marche irrégulière où grâce à la séro-réaction on peut entraver le développement d'une épidémie, cette épreuve possède une valeur inestimable.

M. Lepage (2) publie 7 observations de fièvre typhoïde pendant les suites de couches. Là encore le diagnostic n'aurait pu être établi sans le sérodiagnostic. En plus il a permis de dégager la responsabilité de l'accoucheur qui, n'ayant commis aucune faute opératoire, ne pouvait

(1) FISON. Widal's serodiagnosis of typhoid fever. *Brit. Med. Jour.*, juillet 1897.

(2) LEPAGE. *Gazette de Médecine et de Chirurgie*, 25 février 1900.

comprendre une élévation de température que rien ne semblait expliquer, et d'autre part si la dothiéntérie avait été méconnue le traitement chirurgical ou médical que comportent les suites de couches aurait été inutile sinon dangereux et les mesures prophylactiques (désinfections des garde-robes et des salles d'accouchements) n'auraient pas été appliquées.

Le sérodiagnostic est donc particulièrement important chez les accouchées : il permet de rattacher rapidement et d'une manière indiscutable, à leur véritable cause, des accidents fébriles qu'on pourrait à tort attribuer à de l'infection utérine.

Dans certains cas isolés on pourrait croire que d'autres maladies empêchent la formation d'agglutinine. Guinon et Meunier (1) n'ont obtenu qu'une réaction maxima à 1/20 chez un enfant de 8 ans atteint de tuberculose miliaire avec fièvre typhoïde. Kasel (2) n'obtient de réaction positive qu'au 26^e jour chez un malade qui depuis le début de sa maladie présentait des signes de pérityphlite très prononcés. Ici aussi la réaction a été trouvée faiblement positive. Urban (3) rapporte aussi un cas avec complication dans lequel l'apparition de la séro-réaction a été tardive. Il s'agissait d'une fillette de 12 ans, atteinte de fièvre typhoïde avec pneumonie, chez laquelle la réaction se montrait négative jusqu'au 20^e jour, et ce n'est

(1) GUINON et MEUNIER. *Soc. méd. des Hôp.*, 2 avril 1897.

(2) KASEL. Beiträge zur Lehre der Gruber-Widal'schen Serodiagnose des Unterleibstyphus. Würzburg, 1899, p. 56.

(3) URBAN. Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus und die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik. *Vien. Med. Wochen.*, 1897, 32.

qu'à partir de ce moment seulement qu'elle apparut nettement."

Mais à l'encontre de cette dernière hypothèse viennent les observations suivantes : Ziemke (1) rapporte deux cas de tuberculose pulmonaire ancienne où il obtint « une réaction positive, nette et intense ». Chantemesse et Ramond (2) ont obtenu une forte réaction chez un jeune homme atteint de méningite tuberculeuse et de fièvre typhoïde. Scheffer (3) rapporte 2 cas de fièvre typhoïde chez deux enfants atteints de diphtérie confirmée par diagnostic bactériologique et chez lesquels il trouve une réaction fortement positive à 1/100.

La séro-réaction garde donc toute sa valeur diagnostique dans les cas de fièvre typhoïde masquée par des complications.

Séro-réaction dans l'enfance.

La fièvre typhoïde chez l'enfant, surtout chez le nourrisson et dans la première enfance jusqu'à 7 ans, est souvent très différente de celle de l'adulte, non seulement par les symptômes cliniques isolés, mais par toute son évolution. Dans la deuxième enfance, à partir de

(1) ZIEMKE. Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Deuts. Med. Woch.*, 1897, 15.

(2) CHANTEMESSE et RAMOND. Coexistence d'une méningite tuberculeuse et de la fièvre typhoïde. *Soc. méd. des Hôp.*, 18 juin 1897.

(3) SCHEFFER. Ueber die Widalsche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1897, 11.

8 ans, la maladie offre moins de particularités et ne diffère de celle de l'adulte que par sa gravité moindre.

En ce qui concerne les signes cliniques isolés, les symptômes nerveux ne se montrent pas fréquemment, le ralentissement du pouls manque dans beaucoup de cas et quand il existe il est moins net que chez l'adulte.

Mais ce sont surtout les manifestations locales de l'intestin qui se distinguent par leur moindre gravité. La diarrhée manque souvent et la constipation opiniâtre n'est pas rare.

Ces différences de signes et l'évolution de la fièvre typhoïde chez les enfants ont évidemment suggéré à divers auteurs l'idée de rechercher si la séro-réaction ne différerait pas, elle aussi, de celle des adultes.

Les observations de MM. Achard (cité par M. Bensaude) (1), Haushalter (2), Couture (3), Guinon (4), Lévy et Gissler (5), Siegert (6), Nachod (7), Roemheld (8) mon-

(1) BENSAUDE. *Thèse*, Paris, p. 97.

(2) HAUSHALTER. Bericht über die Serumdiagnose bei Kindern. *Congrès de Nancy*, 6-12 août 1896.

(3) COUTURE. La fièvre typhoïde chez l'enfant et son séro-diagnostic. *Thèse*, Paris, 25 février 1897, G. Steinhel.

(4) GUINON. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, mai 1897.

(5) LÉVY et GISSLER. Untersuchugen über Typhusserum. *Münch. Med. Wochen.*, 1897, 50-51.

(6) SIEGERT. Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnose für die Lehre vom Typhus abdominalis des Kindersalters. *Münch. Med. Wochen.*, 1897, n° 10.

(7) NACHOD. Ueber die Widal'sche serodiagnostische Methode und den Typhus abdominalis im Kindersalter. *Prag. Med. Wochen.*, 1897, 48.

(8) RÖMHELD. Abdominaltyphus in verschiedenen Altersperioden der Kinder. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1898, XLVIII.

trent que la réaction existe bien dans la fièvre typhoïde, mais elles ne donnent pas d'autres indications.

Kasel (1) publie le résultat de ses observations portant sur 11 cas de 2 à 7 ans inclusivement et de 32 cas d'enfants âgés de plus de 8 ans.

Chez les enfants âgés de moins de 7 ans, les réactions fortes n'eurent lieu que dans 18,2 pour 100 des cas et les faibles dans 63,6 pour 100 ; chez les enfants plus âgés les réactions fortes ont été trouvées dans 62,5 pour 100 et les faibles dans 37,5 pour 100.

Cet auteur tire de la comparaison de ces cas la conclusion que la réaction de Widal se montre d'habitude chez les enfants jusqu'à la 7^e année plus faible que chez les individus plus âgés.

Pfaundler (2) donne les résultats obtenus avec 19 malades dont l'âge moyen était de 6 ans. Il trouve dans tous les cas une réaction positive apparaissant pour la plupart vers la fin du premier septenaire. Le pouvoir agglutinatif mesuré selon la méthode de Stern était en moyenne de 1/100, tandis que celui de l'adulte est de 1/350 (Biberstein).

Le pouvoir agglutinatif étant plus faible chez l'enfant, on peut se demander si le rapport entre le degré du pouvoir agglutinant et chaque symptôme pris isolément a la même valeur chez l'enfant.

Kasel, d'après ses observations, conclut que l'on peut

(1) KASEL. *Loc. cit.*, p. 60.

(2) PFAUNDLER. Du sérodiagnostic pendant l'enfance, avec une contribution à l'étude des maladies. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1899. Bd L 3. II, p. 295.

appliquer à la fièvre typhoïde de l'enfance les mêmes relations entre les symptômes et la force agglutinative qui existent chez l'adulte. Ainsi le ralentissement du pouls paraît être en rapport avec l'intensité de la réaction.

Le degré de la fièvre ou l'intensité de la maladie ne présente pas de relation avec la puissance agglutinative. De même que pour l'adulte, une réaction élevée paraît être en rapport avec une plus faible durée de la fièvre et avec un pronostic favorable.

La persistance du pouvoir agglutinant après la maladie est moindre que chez l'adulte (Kasel (1), Courmont) (2), mais comme chez celui-ci une grande persistance paraît dépendre d'une forte réaction pendant la durée de la maladie. En somme la valeur de la méthode du séro-diagnostic dans l'enfance, malgré que le pouvoir agglutinatif soit plus faible que chez l'adulte, n'en a pas moins une importance indiscutable. Elle permet dans bien des cas de découvrir une fièvre typhoïde là où les signes cliniques ne pouvaient la faire soupçonner, car il est fréquent à cet âge que la diarrhée manque et que l'on se trouve en présence d'une fièvre à marche irrégulière et d'une bronchite.

Siegert (3) dit que la séro-réaction a fait faire un pas

(1) KASEL. *Loc. cit.*, p. 61.

(2) COURMONT. *Presse méd.*, 30 janvier 1897; *Soc. de Biologie*, 29 mai 1897.

(3) SIEGERT. Ueber die Bedeutung, etc. *Munch. Med. Wochen.*, 1897, n° 10.

immense au diagnostic si difficile de la fièvre typhoïde infantile qui souvent diffère complètement de la fièvre typhoïde normale.

Nachod (1) lui attribue une importance telle que c'est grâce à cette réaction que l'on peut nettement fixer les limites vagues qui séparent les catarrhes intestinaux fébriles des formes atténuées de la fièvre typhoïde. M. Courmont (2) et M. Bensaude (3) sont du même avis.

(1) NACHOD. *Prag. Med. Wochenschr.*, 1897, n° 48.

(2) COURMONT. Cent cas de séro-diagnostic. *Presse méd.*, 30 janvier 1897.

(3) BENSAUDE. *Thèse*, Paris, p. 96.

II. Infections diverses.

Tuberculose.

M. Ferran (1) aurait tout d'abord signalé l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin, sans toutefois songer au parti que l'on pourrait en tirer en clinique.

Ce fut M. Arloing qui, le premier, après avoir observé ce phénomène qu'il communique au Congrès de médecine interne de 1898 (2), entreprit des recherches dans le but d'une application au diagnostic clinique. Il dut d'abord se débarrasser d'un écueil qui rendait la question assez délicate. En effet, il était difficile de trouver un milieu de culture où il y eût de l'homogénéité. Il franchit cet obstacle et parvient à se procurer deux modes d'obtention de cultures sur milieu solide (pomme de terre cuite) et sur milieu liquide (bouillon glycérimé), en même temps qu'il signale une variété mobile du bacille de la tuberculose (3).

(1) FERRAN. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1897, CXXV. Sur les aptitudes saprophytes du bacille de la tuberculose et de ses affinités avec le bacille du typhus et le bacille commun du gros intestin, p. 515-518.

(2) Séance du 13 avril 1898.

(3) *C. R. de l'Acad. des Sciences*. Séance du 9 mai 1898, p. 1321.

M. Dubard (1) a aussi, de son côté, observé le phénomène de l'agglutination du bacille de Koch.

M. Arloing résume ainsi le résultat de ses recherches (2) :

« I. — Si à quelques gouttes de culture ou d'émulsion déposées dans un petit tube *ad hoc*, on ajoute 1/10 de sérum sanguin de chèvre saine et vierge de toute inoculation, on ne provoque pas d'agglutination ; tout au plus voit-on se déposer au fond du tube quelques fins grumeaux en douze à seize heures. Si l'on substitue à ce sérum celui de chèvres ayant reçu une longue série d'injections sous-cutanées de tuberculine ou de bacilles de Koch plus ou moins virulents, le phénomène de l'agglutination se manifeste rapidement avec une grande intensité et d'une manière complète. On voit aussi le léger pouvoir agglutinant naturel du sérum de l'âne s'accroître considérablement sous l'influence des mêmes injections.

« II. — En faisant agir sur des émulsions de bacilles le sérum d'individus normaux appartenant à des espèces différentes, il semble que le pouvoir agglutinant du sang normal soit en raison inverse de l'aptitude des espèces à contracter la tuberculose. Ainsi il est nul dans le sang du cobaye et du lapin, animaux facilement tuberculisables, très léger dans le sang de chèvre, plus accusé dans le sang du bœuf et de l'âne, très marqué dans le sang du cheval, animaux qui présentent très exception-

(1) *C. R. et Mém. de la Société de Biologie*, 30 avril 1898.

(2) *C. R. de l'Acad. des Sciences*. Séance du 16 mai 1898, p. 1399.

nellement la tuberculose ou qui la subissent souvent sans de très grands dommages.

« III. — Le sérum rendu fortement agglutinant par des injections sous-cutanées de bacilles de Koch ou de tuberculine, agglutine aussi très bien les cultures en milieu liquide ou les émulsions homogènes du bacille de la tuberculose aviaire et en particulier de la tuberculose des pigeons. »

M. Arloing ne veut pas, de ce fait, tirer une conclusion, cependant il fait observer qu'il plaide en faveur de l'opinion de plus en plus accréditée que la tuberculose aviaire est une simple variété du bacille de Koch.

« IV. — L'action des sérums agglutinants s'exerce également bien sur les bacilles en voie d'évolution dans du bouillon glycérimé. En ajoutant à des ballons garnis de bouillon et ensemencés $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$ de sérum agglutinant de sang de chèvre, on voit qu'au point de vue de la quantité la culture est remarquable dans chaque ballon. Seulement les bacilles s'agglutinent au fur et à mesure de leur développement, de manière à former de petits grumeaux qui se déposent immédiatement dans le fond.

Au-dessus de la couche de prolifération, le bouillon reste clair et transparent. Le phénomène se présente au maximum dans le ballon chargé d'un quart de sérum sanguin.

V. — En injectant d'une part 6 centimètres cubes de tuberculine à une chèvre et 25 gouttes à un lapin et d'autre part 6 grumeaux de bacilles de Koch, c'est-à-dire le volume d'une noisette, M. Arloing observe qu'au bout

de 12 jours tous trois jouissent du pouvoir agglutinant, ce qui prouve qu'il peut naître et se développer en peu de temps par ces procédés.

VI. — Chez l'homme, en ajoutant le sérum aux émulsions dans la proportion de $1/10$, parfois de $1/5$, il obtient les résultats suivants :

a) En prenant le sérum de personnes saines en apparence, l'agglutination se produit 22 fois sur 100, 11 fois très nettement et 11 fois incomplètement ;

b) Le sérum de personnes atteintes ou supposées atteintes de tuberculose pulmonaire vraie agglutine 94 fois sur 100, 57 fois parfaitement et 37 fois incomplètement ;

c) Celui provenant de malades frappés de tuberculose chirurgicale donne l'agglutination 91 fois sur 100, 35 fois parfaitement et 56 fois incomplètement ;

d) Le sérum venant de malades divers agglutine 32 fois sur 100, 11 fois très bien et 21 fois imparfaitement.

MM. Arloing et Courmont (1) poursuivent leurs recherches et publient leur *modus faciendi* et les résultats obtenus :

1° Il faut faire réagir le sérum sur des cultures développées dont on prend la partie supérieure, car le fond renferme presque toujours des amas spontanés.

On doit toujours préférer le sérum au sang, le sérum incolore à celui coloré par l'hémoglobine ; le sérum frais à celui qui aurait pu être souillé par des germes vulgaires.

On l'extrait par la piqure de la pulpe du doigt en ob-

(1) *Gazette des Hôpitaux*, 1898, LXXI, p. 1032.

servant une asepsie rigoureuse. A défaut de rétraction on aura recours à l'action de la force centrifuge pour bien séparer le sérum. On emploie pour la réaction des tubes stérilisés de petit diamètre, on les incline à 45° , une fois le mélange accompli, afin que les grumeaux se déposent plus facilement au fur et à mesure de leur production sur une certaine longueur des tubes. Les titres employés sont $1/5$, $1/10$, $1/20$. L'agglutination n'a pas de sens pratique dans un mélange dont le titre est supérieur à $1/5$ et fait généralement défaut au-dessous de $1/20$.

Le temps au bout duquel la séro-réaction est complète est bien plus long que dans la fièvre typhoïde. Il convient d'examiner les tubes 2, 10 et 24 heures après le mélange ; après 24 heures les modifications qui se produisent sont négligeables.

L'action du sérum est recherchée à l'œil nu et au microscope. A l'œil nu on constate le dépôt et la clarification du mélange. Le dépôt est apprécié plus facilement dans les tubes inclinés où il se forme sur une large surface, le long de la paroi inférieure, soit sous forme de flocons peu adhérents, soit sous forme d'une couche lamelleuse fixée au verre.

Lorsque la réaction est tout simplement ébauchée, la paroi est comme finement striée de petits grains.

Le dépôt ne doit jamais se produire sans adjonction de sérum, c'est-à-dire dans un tube témoin que l'on a soin de préparer comme terme de comparaison. La clarification s'apprécie en regardant les tubes à jour frisant sur un fond noir. Le résultat définitif est noté au bout de 24 heures.

La séro-réaction est absolument positive si la clarification est complète. Elle est encore positive si, malgré un léger louche, il s'est fait un dépôt abondant à grumeaux bien formés. L'examen microscopique à fort grossissement est un moyen de contrôle.

Il faut éviter de détruire les grumeaux par une agitation trop forte du dépôt et comparer une goutte de culture du tube témoin à une goutte de la même culture ayant subi la séro-réaction.

Malgré toutes ces précautions la limite du pouvoir agglutinant n'est pas toujours facile parce que l'aptitude des cultures à se laisser agglutiner présente d'assez grandes différences. On peut parer à cette difficulté en comparant les séro-réactions à celle d'un sérum d'un animal tuberculisé, ou de la sérosité d'une pleurésie ou d'une péritonite tuberculeuse (sérum étalon ou sérosité étalon) que l'on conserve aisément et dont le pouvoir agglutinant nous sera connu.

II. — En étudiant la valeur clinique de l'agglutination, MM. Arloing et Courmont ont observé :

1° Le sérum de malades tuberculeux ou présumés tels par la clinique ;

2° Le sérum de sujets malades ou bien portants présumés non tuberculeux.

a) Les malades tuberculeux ou présumés tels par la clinique étaient atteints : A, de lésions pulmonaires avancées avec état général grave, fièvre, etc. ; B, de lésions pleurales ou pulmonaires peu avancées ; C, de tuberculose chirurgicale.

Sur 26 malades du groupe A, 92 pour 100 ont agglu-

tiné : 69 pour 100 à $1/10$ ou à $1/20$; 23 pour 100 à $1/5$; les 2 malades qui n'agglutinèrent pas étaient des tuberculeux incontestables et très avancés. La cause de cette anomalie est à trouver.

Sur 22 malades du groupe B, 95 pour 100 ont agglutiné ; 82 pour 100 à $1/10$ ou à $1/20$; 13,5 pour 100 à $1/5$. Le seul malade sur 22 qui n'ait pas agglutiné est un pleurétique à grand épanchement dont la tuberculose ne saurait être affirmée, l'inoculation du liquide au cobaye étant demeurée sans résultat.

Sur 12 malades du groupe C, 50 pour 100 ont agglutiné très nettement et 50 pour 100 faiblement.

b) Les sujets non tuberculeux ou présumés tels se subdivisent en 2 groupes : A, sujets atteints d'affections diverses ; B, sujets bien portants et valides.

Le groupe A comprenait 21 cas d'affections variées et 13 cas de fièvre typhoïde. Parmi les premiers le sérum était dépourvu du pouvoir agglutinant 14 fois et le possédait à un faible degré 1 fois. Parmi les seconds, le sérum a donné une réaction négative 6 fois et une seule réaction positive.

Le groupe B comprenant 16 sujets âgés de 18 à 30 ans a fourni 5 résultats positifs, soit 30 pour 100 et 11 résultats négatifs, soit 70 pour 100. Les résultats positifs étaient distribués de la façon suivante : 1 à $1/20$; 2 à $1/10$; 2 à $1/5$. D'où l'on peut inférer que la tuberculose latente est plus fréquente qu'on ne le pense et que sa présence est conciliable avec les apparences d'une bonne santé.

III. — De l'ensemble de ces résultats, MM. Arloing et Courmont concluent que la séro-réaction peut fournir

avec rapidité un élément d'information dans le diagnostic précoce de la tuberculose. Et il devient d'autant plus appréciable qu'il fournit presque constamment des résultats positifs chez les malades dont les lésions sont très peu avancées.

Or c'est précisément dans ces occasions que la séro-réaction est appelée à rendre les plus précieux services. Au surplus un certain nombre d'exemples relevés à la clinique du P^r Boudet à Lyon ont prouvé que la séro-réaction systématiquement employée chez tous les malades d'un service hospitalier était capable de conduire au diagnostic de tuberculoses momentanément masquées par une autre affection.

Cependant avant d'en généraliser l'emploi et de lui demander des renseignements au-dessus de toute discussion, il importe de connaître la cause de certains résultats exceptionnels (réactions positives avec le sérum de sujets bien portants en apparence et réactions négatives avec le sérum de quelques tuberculeux avancés).

En outre il ne faut pas oublier que le sérodiagnostic de la tuberculose sera toujours plus délicat à faire que celui de la fièvre typhoïde et qu'il exigera des mains exercées usant toujours des mêmes procédés dans des conditions identiques.

Un peu plus tard M. Arloing dans une note présentée à l'Académie des sciences (1) montre l'apparition dans le sérum sanguin, sous l'influence de certains produits chi-

(1) *C. R. de l'Acad. des Sciences*. Séance du 31 mai 1898, p. 1550.

miques d'une matière capable d'agglutiner le bacille de la tuberculose vraie.

Les observations de cet auteur n'ont rien de commun avec celles de Blachstein, Engels et Malvoz qui ont observé qu'un certain nombre de produits chimiques sont capables d'agglutiner telle ou telle espèce microbienne et de montrer des électivités déterminées à la manière des sérums doués d'un pouvoir agglutinant spécifique.

Dans ses expériences M. Arloing montre que le sang de chèvre peut acquérir des propriétés agglutinantes sous l'influence d'injections répétées d'eucalyptol, de gaïacol, de créosote ou de liqueur de Mialhe (sublimé corrosif).

La liqueur de Mialhe est injectée en nature, mais le gaïacol, la créosote et l'eucalyptol sont incorporés à l'huile d'olive.

Ces expériences ont toutes été faites sur la chèvre et il conviendrait de les étudier sur les autres espèces animales pour savoir si c'est là une des causes des résultats positifs observés exceptionnellement dans des cas de santé parfaite en apparence. Il est à signaler aussi, sans y attacher grande importance, que ce sont ces mêmes substances chimiques que l'on oppose habituellement à la tuberculose.

M. Paul Courmont (de Lyon) (1) recherche l'action des épanchements des séreuses, tuberculeux ou non, sur les cultures de bacilles de Koch en milieux liquides. Voici à quelles conclusions il arrive :

(1) PAUL COURMONT, *C. R. Société de Biologie*, 1898, p. 605.

1° Les sérosités humaines pathologiques non tuberculeuses constituent un milieu de culture favorable au bacille de Koch déjà acclimaté aux milieux liquides ;

2° Les sérosités tuberculeuses de la plèvre et du péritoine ont un pouvoir bactéricide très net, variable selon les cas, sur le bacille de Koch, ensemencé en ces liquides purs ou faiblement dilués ;

3° Les épanchements non tuberculeux des séreuses ne sont pas agglutinants pour des cultures de bacille de Koch à partir d'un certain degré de dilution ;

4° Les épanchements tuberculeux sont presque toujours agglutinants pour les mêmes cultures dans les proportions de 1/10 en moyenne, souvent plus que le sérum sanguin des mêmes malades.

C'est un exemple de pouvoir agglutinant développé dans une lésion locale à un degré plus élevé que dans le sang de la circulation générale, au contraire de ce qui se passe dans d'autres affections.

Il est inutile d'insister sur l'intérêt pratique de ces faits au point de vue du sérodiagnostic des épanchements tuberculeux.

MM. Mongour et Buard (de Bordeaux) présentent à la Société de Biologie (1) une première note donnant les résultats des recherches sur le sérodiagnostic de la tuberculose faites à l'hôpital Saint-André dans le service de M. le D^r Durand et dans le laboratoire de M. le P^r Ferré à la Faculté de médecine. La technique suivie a été

(1) MONGOUR et BUARD. Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose. *C. R. et Mém. de la Soc. de Biol.* Séance du 10 décembre 1898, p. 1142.

rigoureusement celle indiquée par MM. Arloing et Courmont. Pour les pleurétiques, excepté un qui était atteint de pleurésie purulente à pneumocoques et un autre de pleurésie diaphragmatique, ils ont employé la sérosité de l'épanchement. Pour les autres cas le sérum du sang recueilli antiseptiquement a été toujours employé.

Le sérodiagnostic a été employé dans plusieurs affections et on est obligé de reconnaître qu'il a permis de trouver des tuberculoses latentes qu'on jugeait tellement improbables qu'elles n'avaient même pas été recherchées.

Sauf pour deux cas : un tuberculeux (pneumo-thorax) chez lequel la réaction a été faiblement positive et un cas de coma où la réaction a été faiblement positive et ne présentait pas de lésions à l'autopsie (l'examen des méninges n'a pas été fait), la méthode n'a jamais été prise en défaut.

Des observations de MM. Mongour et Buard, il résulte avec une réelle évidence que la réaction agglutinante, surtout la réaction macroscopique, est d'autant plus rapide que le malade examiné paraît plus résistant ou plus éloigné de la cachexie.

Ces conclusions sont donc conformes à celles de MM. Arloing et Courmont. Dans une note ultérieure, MM. Mongour et Buard (1) confirment d'après leurs recherches l'opinion émise par MM. Arloing et Courmont au Congrès international de Berlin que l'agglutination

(1) MONGOUR et BUARD. Sur l'agglutination du bacille tuberculeux, 1^{er} juillet 1899. *C. R. Société de Biologie*, p. 564.

du bacille de Koch apparait comme une réaction de défense.

Ils ajoutent que pour apprécier exactement la valeur du séro-diagnostic de la tuberculose il est préférable de ne pas tenir compte des résultats obtenus six heures après le mélange du liquide organique à éprouver avec la culture, tous les microbes, une fois ce temps écoulé, paraissant capables d'agglutiner le bacille de Koch mobile.

Plus tard MM. Mongour et Buard (1), dans une autre note où ils publient le résultat de vingt-cinq examens nouveaux qui confirment les précédents, font remarquer qu'à quelques exceptions près la réaction macroscopique est peu évidente et insuffisante pour porter un diagnostic dans les limites de temps qu'ils avaient précédemment assignées. Passé six heures, tous les tubes présentent un dépôt et à s'en tenir à ce simple examen, presque tous les sérodiagnostics seraient positifs.

Les dépôts granuleux font prévoir un sérodiagnostic positif; les dépôts floconneux accompagnent généralement un résultat microscopique négatif.

L'immobilisation des bacilles est d'autant plus nette que le sérodiagnostic est plus franchement positif; elle coïncide surtout avec l'existence de volumineux agglutinants.

M. Fernand Arloing (2), dans un travail présenté à la *Société de Biologie*, recherche si l'agglutination du bacille

(1) Note sur le séro-diagnostic de la tuberculose pulmonaire, 1899, *Société de Biologie*, p. 656.

(2) *C. R. Société de Biologie*. Séance du 29 juillet 1899, p. 751.

de Koch par un sérum spécifique s'accompagne ou non d'une action bactériolytique et bactéricide.

Le sérum dont il s'est servi provenait d'un bouc préparé dans le laboratoire de M. Arloing par une série d'injections sous-cutanées de bacilles de Koch. Ce sérum se montrait très agglutinant à 1/20 pour une culture homogène de bacilles de Koch en milieu liquide.

Il recherche d'abord l'influence bactériolysante du sérum agglutinant sur le bacille de Koch au point de vue de sa forme et de sa réaction colorante caractéristique ;

Ensuite l'influence du sérum agglutinant sur la végétabilité du bacille de Koch en milieu liquide.

Voici à quelles conclusions il arrive :

1° Le sérum agglutinant, après cinq, dix, vingt-quatre heures de contact, n'a exercé aucune action bactériolytique et bactéricide sur le bacille de Koch ;

2° Au contraire, après cinq et dix heures de contact avec le sérum, le pouvoir végétatif du bacille tuberculeux cultivé en milieu liquide est considérablement augmenté.

C'est donc un nouvel exemple de l'indépendance possible du pouvoir agglutinant d'un sérum et de ses propriétés lysogènes.

Pseudo-tuberculose.

M. Ledoux-Lebard (1) a étudié l'action du sérum du

(1) LEDOUX-LEBARD. *Annales Inst. Pasteur*, décembre 1897, p. 909-915.

sang des animaux pseudo-tuberculisés sur le bacille de la pseudo-tuberculose de Malassez.

Il prit le lapin, animal qui résiste assez longtemps à la maladie et même qui en guérit, et en lui inoculant de petites doses de culture sous la peau, il parvint à obtenir un sérum dont voici les propriétés :

On retrouve pour la pseudo-tuberculose la réaction agglutinante, telle qu'on l'observe dans la fièvre typhoïde et caractérisée comme pour cette dernière par l'agglomération et la perte de mobilité.

Le sérum de la pseudo-tuberculose mélangé à 9 parties de bouillon de culture du bacille de cette maladie présente au microscope au bout de 15 à 20 minutes une agglutination très nette des bacilles qui petit à petit perdent totalement leur mobilité naturelle.

On emploie pour l'agglutination de la pseudo-tuberculose le même procédé que pour celle de la fièvre typhoïde.

L'addition du sérum dans un bouillon de culture produit en 12 à 24 heures une clarification du liquide et une modification dans le développement des bacilles qui paraissent ne plus se développer que dans les couches inférieures. Ce procédé est cependant moins rigoureux que le procédé microscopique.

Le sérum de lapin neuf agglutine dans quelques rares cas le bacille de la pseudo-tuberculose et ce dans de faibles proportions.

Le pouvoir agglutinant du sérum d'un lapin inoculé depuis 64 jours avec une culture de pseudo-tuberculose était compris entre 100 et 1000 après une heure de con-

tact. La dilution à 1/10 donne des amas en 15 minutes, celle de 1 pour 100 en une heure; à 1 pour 1000 la solution ne présentait pas d'amas au bout de 12 heures.

Il est en outre à remarquer que si l'action du sérum n'arrête pas la poussée des bacilles elle en modifie notablement le développement.

En effet, normalement, les bacilles jeunes se détachent des bacilles générateurs et se répandent au milieu de la culture; mais sous l'influence du sérum la segmentation est incomplète et les bacilles se développent en filaments.

En suivant le développement au microscope on voit se former des réseaux de longs filaments qui perdent par conséquent l'aspect des bacilles ovoïdes et mobiles de la pseudo-tuberculose.

Fièvre de Malte.

La fièvre de Malte est une maladie souvent très difficile à reconnaître. Bien des fois confondue sous le nom de fièvre intermittente ou de typhoïde transpirante (1), elle présente cliniquement les symptômes suivants: élévation de température ayant un caractère plus ou moins chronique, constipation et sueurs profuses. Les rechutes sont très fréquentes et la convalescence est bien souvent retardée par des névralgies, des douleurs articulaires et des orchites.

(1) JACCORED. *Journal de Médecine*, 10 mars 1899.

En 1887, Bruce (1) isola un micro-organisme de la rate de neuf cas de mort et du sang retiré de la rate chez deux personnes atteintes de fièvre de Malte. Il l'appela le *micrococcus Melitensis*. En injectant ce microbe aux singes il reproduisit une maladie semblable à la fièvre de Malte qui leur donnait ordinairement la mort après un temps plus ou moins long. Le microbe était toujours retrouvé dans la rate de ces animaux.

Hughes (2), Gipps (3), Birt et Lamb (4) confirmèrent les expériences ci-dessus en arrivant aux mêmes résultats. Le Pr Wright et le major D. Semple firent eux aussi les mêmes constatations. Durham (5) montra que les lapins et les cobayes (animaux considérés par Bruce comme réfractaires à la maladie) pouvaient être infectés au moyen d'injections intra-cérébrales ou intra-péritonéales.

Les caractères biologiques du *micrococcus melitensis* ont été décrits par les auteurs ci-dessus. On peut les résumer ainsi : C'est un petit coccus d'environ 0,33 μ de diamètre, ne possédant d'autre mouvement que le Brownien ; Gordon (6) cependant lui attribue des vibrations simples ou multiples très rapides, ce qui n'a pu être confirmé par les autres auteurs. Se colore facilement par les couleurs d'aniline, mais ne prend pas le Gram.

(1) BRUCE. Practitioner, september 1887 and april 1898 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, vol. VII, p. 289.

(2) Mediterranean, Malta or Undulant Fever, 1897.

(3) *Transactions of the Epidemiological Society of London*, vol IX, p. 76.

(4) BIRT et LAMB. *The Lancet*, 9 septembre 1899.

(5) *Journal of Pathology and Bacteriology*, décembre 1898.

(6) GORDON. *The Lancet*, 11 mars 1899, p. 688.

Sur agar à 37° les colonies ne sont visibles à l'œil nu qu'au bout de deux jours. Dans les cultures faites directement de la rate ou du sang des cadavres, l'agar semble rester stérile pendant 4 à 6 jours. Ces colonies une fois développées se montrent petites, transparentes, ayant l'apparence de gouttes de rosée et sont limitées au fond du tube. A 37°, le bouillon devient trouble dès le deuxième ou troisième jour. Après quelque temps, il se forme un petit dépôt de flocons, sans que toutefois le bouillon cesse d'être trouble.

Quand on additionne du sérum spécifique au bouillon il reste clair et la culture pousse au fond du tube sous forme d'un dépôt ayant l'apparence du feutre. Il pousse mal sur gélatine et ne la liquéfie pas. Sur les milieux fortement alcalins sa croissance est minime ou nulle.

La présence du *micrococcus melitensis* sera constatée par la lenteur de son développement et son apparence sur agar, par ses caractères microscopiques et sa conduite en présence du sérum spécifique.

La spécificité du *micrococcus melitensis* dans la fièvre de Malte a été démontrée par ces faits : 1° il a été trouvé dans la rate de tous les cas de mort ; 2° il reproduit une infection semblable chez le singe, le lapin et le cobaye après inoculation ; 3° il a été retrouvé en culture pure dans le sang et les organes de ces animaux après leur mort ; 4° l'inoculation de ce microbe reproduit chez l'homme la fièvre de Malte avec tous ses caractères (trois cas d'inoculation accidentelle de laboratoire publiés par MM. Birt and Lamb) (1).

(1) *Loc. cit.*, p. 702.

M. Wright (1) observa l'action agglutinante spécifique que possède le sérum des malades et des convalescents de la fièvre de Malte envers le microbe de Bruce et plus tard avec Semple (2), il vit que la réaction se produisait avec les bacilles morts tout aussi bien qu'avec les bacilles vivants, ce qui fut constaté aussi par Birt et Lamb (3).

Depuis, Aldridge (4), Elkington (5) et Durham (6) ont confirmé les expériences de Wright.

MM. Birt et Lamb font une série de recherches en suivant la méthode proposée par le Pr Wright (7), c'est-à-dire en employant la réaction macroscopique dans des tubes d'un diamètre inférieur à 1 millimètre et divisés par lui.

Nous reproduisons leur technique (8) :

« Nous avons employé dans tous les cas des quantités égales de sérum dilué dans la solution saline normale et d'émulsions stériles de micrococcus. Ces émulsions provenaient de cultures fraîches d'agar dans la solution saline normale.

« Il est évident que, étant donnés un même sérum et

(1) *The Lancet*, 6 mars 1897, p. 656.

(2) WRIGHT et SEMPLE. *Brit. Med. Journ.*, 15 mai 1897.

(3) *Loc. cit.*, p. 702.

(4) ALDRIDGE. *The lancet*, 21 mai 1898, p. 1394. Report of the Health Departament of Malta, 1898.

(5) ELKINGTON. Reports of the Sanitary Officer of Gibraltar, 1897 et 1898.

(6) *Loc. cit.*

(7) *Brit. Med. Journ.*, 5 février 1898.

(8) *Loc. cit.*, p. 703.

une même culture, la réaction varie suivant le nombre de bactéries contenues dans l'émulsion. Voici comment nous avons procédé pour obtenir des émulsions sensiblement égales entre elles :

« 1° Les émulsions ont toutes été préparées de la même façon ; après une croissance uniforme sur agar de 5 à 7 jours, on dilue dans la solution saline normale dans une proportion fixe, par exemple 25 centimètres cubes pour chaque centimètre carré de culture. Nous avons tué les bactéries en les chauffant à 60° pendant dix à quinze minutes et ensuite nous avons ajouté 0,5 pour 100 d'acide carbonique. En agissant ainsi, nous avons obtenu des émulsions contenant approximativement le même nombre de bactéries ;

« 2° Dans le cours d'une maladie, la réaction sera toujours cherchée avec la même émulsion ou alors si une autre est employée, il faudra comparer la réaction dans les deux avec un même sérum et tenir compte des différences dans le contrôle des résultats. »

Ces auteurs ont cherché la réaction du sérum normal dans 50 échantillons provenant de personnes saines, parmi lesquelles 11 nègres. Ils l'ont recherché dans le sérum de 101 malades atteints de diverses affections et dans celui de 120 individus atteints de fièvre de Malte. Voici les résultats :

Le sérum normal et celui des sujets atteints d'autres affections agglutinent, mais la réaction ne se produit plus au-dessus de 1 pour 10.

Le sérum des individus atteints de fièvre de Malte agglutine dans les proportions moyennes de 1 pour 600

ou 1 pour 700. Dans aucun cas la réaction ne fit défaut.

La date d'apparition des agglutinines dans le sang fut recherchée expérimentalement par Wright and Semple, Durham (1), Aldridge (2), Birt et Lamb (3) sur les animaux et quelques cas purent être observés chez les hommes. Il en résulte que l'apparition de la réaction est très précoce.

La persistance de la réaction après la maladie a été étudiée par MM. Birt et Lamb (4), qui l'ont recherchée dans 68 cas. Dans 27 cas examinés après 6 mois de convalescence, la réaction fut obtenue à environ 1 pour 350. Dans 18 cas de 6 mois à 1 an après, la moyenne fut de 1 pour 250. Dans 6 cas de 1 à 2 ans, la moyenne fut de 1 pour 100.

A partir de cette date, la réaction n'a pas été supérieure à celle du sang normal, excepté dans un cas où elle fut retrouvée après 7 ans à une dilution de 1 pour 20.

MM. Birt et Lamb (5) étudient les courbes agglutinantes et les comparent aux courbes de températures et à la gravité de l'infection. Ils constatent que :

1° Dans les cas graves avec issue fatale après un temps relativement court, l'agglutination n'apparaît que faiblement et la plus haute dilution, dans un cas de ce genre, fut de 1 pour 100 ;

(1) *Loc. cit.*

(2) *Loc. cit.*

(3) *Loc. cit.*, p. 763.

(4) *Loc. cit.*, p. 703.

(5) *Loc. cit.*, p. 709.

2° Dans les cas graves de longue durée avec issue fatale, après une ou deux rechutes, la réaction peut exister à très forte dose au début de la maladie pour presque disparaître quelque temps avant le décès. Ainsi, dans un cas rentrant dans cette catégorie, la réaction fut observée à 1 pour 1300 au début, puis est tombée à 1 pour 50 au moment de la mort ;

3° Dans les cas de fièvre très forte ayant une durée relativement courte et une convalescence rapide, l'agglutination est très forte dès le début de la maladie et se maintient au même taux pendant toute sa durée. Dans 2 cas de ce genre la moyenne de réaction fut de 1 pour 2000 ;

4° Dans les cas commençant par une forme aiguë suivie d'une marche subaiguë ou chronique, à rechutes fréquentes, compliquées d'orchites, de névralgies, douleurs articulaires, etc., avec une convalescence douteuse, la courbe agglutinante est élevée au début, puis baisse et présente de sensibles variations. Les cas de ce groupe ont donné une moyenne de 1 pour 300.

En rapprochant ces résultats de ceux obtenus expérimentalement par Durham (1), on remarque leur coïncidence. En effet, Durham en infectant des lapins et des cobayes au moyen d'injections intracérébrales de *micrococcus melitensis*, démontre que :

1° Les infections rapidement fatales ne donnent pas lieu à la formation d'agglutines ;

(1) *Loc. cit.*

2° Les infections mortelles, après un temps plus ou moins long, peuvent être divisées en deux groupes : (a) l'agglutination est relativement élevée au début pour tomber brusquement aux approches de la mort ; (b) l'agglutination reste tout le temps relativement élevée ;

3° Les infections qui se terminent heureusement peuvent produire une grande ou une petite quantité d'agglutinine.

MM. Birt et Lamb (1), en examinant la valeur de la réaction agglutinative comme signe pouvant aider au pronostic, concluent que :

1° Une faible agglutination dès le début d'un cas grave est d'un pronostic défavorable ;

2° Le pronostic est également fâcheux quand une réaction élevée tombe brusquement aux environs de zéro ;

3° Une courbe agglutinante de hausse ou de baisse persistante, se soutenant bien pendant la convalescence, sera d'un bon augure, même malgré la gravité des symptômes ;

4° Finalement un pronostic réservé est nécessaire dans les cas où malgré la bénignité des symptômes, la réaction forte au début tombe brusquement, car c'est souvent un indice de complications ou rechutes.

Il est intéressant de remarquer que M. Courmont (de Lyon) (2) est arrivé à des conclusions semblables en ce qui concerne la fièvre typhoïde.

(1) *Loc. cit.*, p. 709.

(2) COURMONT. Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, 1897, et *Presse méd.*, janvier 1898, n° 2.

En comparant le sérodiagnostic de la fièvre de Malte et celui de la fièvre typhoïde, nous constatons que le premier est d'une plus haute valeur, car il n'a manqué en aucun cas et la réaction spécifique se fait toujours à une proportion sensiblement plus élevée que dans la fièvre typhoïde.

Le sérodiagnostic de la fièvre de Malte a en outre permis à MM. Wright et Smith (1) de confirmer, ce qui était déjà soupçonné par Bruce, que cette maladie n'est point confinée au bassin de la Méditerranée.

En quelques points des Indes l'infection règne à l'état endémique : Calcutta, Subathu, Nowshera.

MM. Musser et Sailer (2) signalent un cas contracté à Puerto-Rico pendant la guerre hispano-américaine.

M. Kretz (3) en signale un autre chez un médecin venant d'Ajaccio. L'incubation de la maladie étant d'environ 15 jours il arrive souvent que chez les rapatriés provenant d'un point infecté la maladie ne se déclare qu'à leur arrivée et ils entrent dans les hôpitaux comme rhumatisants ou pour des orchites ou des œdèmes dont la cause est souvent ignorée.

Fièvre jaune.

En 1897, M. J. Sanarelli (4) d'une part et M. W. Hawel-

(1) WRIGHT and SMITH. *Brit. Med. Journ.*, 10 avril 1897.

(2) *Pathological Society of Philadelphia*, 1^{er} février 1899.

(3) *Wien. Klin. Wochens.*, n° 49, 1897.

(4) J. SANARELLI. *Annales Institut Pasteur*, 1897, p. 433.

burg (1) d'autre part ont en même temps signalé la présence d'un microbe spécifique de la fièvre jaune (le bacille ictéroïde) et qui a été isolé dans 58 pour 100 des cas dans le sang, la rate ou le foie des cadavres. Il a rarement été isolé pendant la vie.

Ce microbe a de 2 à 4 μ de long, est pourvu de cils et ne se colore pas par le Gram. C'est un anaérobie facultatif. Les cultures les plus caractéristiques se produisent sur gélose. Chaque colonie devient saillante à sa périphérie; ce bourrelet est blanc, opaque, à reflets nacrés, le centre est déprimé, transparent et irrisé, ce qui donne à la colonie l'aspect d'un sceau de cire à cacheter. Il coagule la caséine et se développe mal sur sérum et sur pomme de terre.

Injecté aux animaux il reproduit la maladie.

Sa toxine injectée à l'homme provoque un état très grave.

Le développement du bacille ictéroïde sur gélatine est très favorisé par la présence de moisissures, particularité qui expliquerait pourquoi l'humidité est une des conditions les plus favorables à la conservation du microbe et à son extension épidémique.

M. Sanarelli (2), dans un mémoire ultérieur, signale la propriété agglutinante du sérum du sang des cadavres et du sérum du sang des convalescents.

Il publie une observation où la réaction a été recher-

(1) W. HAWELBURG. *Annales Institut Pasteur*, 1897, p. 515.

(2) J. SANARELLI. *Annales Institut Pasteur*, 1897, p. 753.

chée au 11^e jour de convalescence. Le sérum recueilli provoqua très lentement l'agglutination et ne montra qu'une faible action préventive envers le bacille ictéroïde.

L'agglutination a cependant été très rapidement obtenue avec le sérum antidiphthérique et avec le sérum antityphique. Le sérum anticolique et le sérum normal de l'homme et d'autres animaux sont sans action sur ce bacille.

En 1898, M. Sanarelli (1) découvre un sérum préventif et curatif dont les résultats paraissant être très satisfaisants ont été confirmés par plusieurs travaux de sérothérapie.

MM. J. Archinard et R.-S. Woodson (2) décrivent une méthode d'agglutination du microbe de la fièvre jaune. Voici en quoi consiste cette méthode :

Une goutte est extraite du lobe de l'oreille du malade et dissoute dans vingt gouttes d'eau stérilisée. Ce mélange est mis au contact avec un tube de culture contenant des germes de la fièvre jaune en pleine activité de croissance depuis 24 heures (3).

De 5 à 30 minutes après le contact, une agglutination caractéristique se produit lorsque le sérum provient d'un malade atteint de fièvre jaune. Quand la réaction ne se produit pas, on peut presque à coup sûr affirmer qu'il ne

(1) J. SANARELLI. *Annales Institut Pasteur*, 1898, p. 348.

(2) J. ARCHINARD et R.-S. WOODSON. Serum diagnosis of yellow fever. *N. Orleans. Med. and Sur. Journal*, 1897-1898, I, p. 455-470.

(3) Nous regrettons de ne pas pouvoir donner la proportion exacte de ce mélange, mais nous n'avons pas pu lire le mémoire original.

s'agit pas de cette maladie, puisque dans 87 à 90 pour 100 des cas examinés la réaction était toujours positive.

M. Lerch (1) publie une observation d'un cas typique de fièvre jaune chez lequel il a procédé à la réaction de Widal avec les bacilles ictéroïdes dont il avait une culture provenant de M. Sanarelli :

Il s'agissait d'un garçon de bains, âgé de 30 ans, de bonne constitution qui, ayant été appelé à soigner, comme infirmier, des malades atteints de fièvre jaune, en fut atteint lui-même alors que l'épidémie était en pleine décroissance. L'attaque fut typique, de courte durée et avec issue heureuse. Pendant la durée de celle-ci et pendant sa convalescence, on procéda à la séro-réaction. Le sang extrait de la pulpe du doigt avait l'apparence d'eau colorée, les globules rouges étant en partie dissous.

La réaction de Widal donna les résultats suivants :

Dans une dilution à 1/10 on obtint une immobilisation et une agglutination complète après quelques minutes et dans une dilution à 1/40 le même phénomène se produisit après 20 minutes.

Cette réaction a été soumise à MM. Archinard et Woodson.

L'étude de l'agglutination de la fièvre jaune est une question qui mérite qu'on y attache une très haute importance, puisqu'un diagnostic précoce suffirait dans les ports de mer à éviter bien des épidémies.

(1) LERCH. A typical case of yellow fever illustrating the value of Widal's reaction with the bacillus ictéroïdes. *J. Amer. Med. Ass.*, 26 février 1898.

Il suffirait pour cela de soumettre tous les passagers et toute la tripulation d'un navire suspect au sérodiagnostic et une seule réaction positive donnerait lieu à l'application de la quarantaine.

Infections par le pneumocoque.

L'agglutination du pneumocoque a été l'objet d'études très approfondies de la part de MM. Bezançon et Griffon.

M. Griffon (1) réunit dans sa thèse tous les travaux parus sur cette question.

Nous nous contenterons de reproduire ses conclusions en renvoyant le lecteur pour plus de détails à cet intéressant ouvrage.

I. — La propriété agglutinante apparaît au cours des infections expérimentales et humaines à pneumocoques.

II. — Cette propriété ne peut être mise en évidence par le procédé usuel de sérodiagnostic de Widal. Il est nécessaire, pour la recherche de la séro-réaction pneumococcique, de recourir à une technique spéciale : culture à 37° du pneumocoque dans du sérum du malade, sans addition de bouillon.

III. — Si le résultat est positif, l'agglutination peut se présenter sous deux aspects différents : l'un macroscopique (cupule ou grumeaux), l'autre purement microscopique (amas ou longue chaînette).

(1) GRIFFON. L'agglutination du pneumocoque. *Thèse*, Paris, février 1900. Steinhel.

IV. — La valeur de la séro-réaction pneumococcique est établie sur des faits expérimentaux et des observations cliniques.

Le sérum des lapins infectés par le pneumocoque présente la propriété agglutinante.

Le sérum des malades atteints de pneumonie, de broncho-pneumonie à pneumocoques, de lésions pneumococciques sans pneumonie concomitante (pleurésie purulente, arthrite, endocardite) présente la même propriété.

V. — Dans la pneumonie lobaire primitive, parfois la séro-réaction ne devient positive qu'à la fin de la période fébrile ; souvent elle atteint son degré maximum le jour même de la défervescence.

VI. — Dans la pneumonie secondaire (associée à la grippe, par exemple), le pouvoir agglutinatif est en général très intense ; dans le cas de pneumonie survenue au cours de la fièvre typhoïde, on obtient un double résultat positif : réaction de Widal et séro-réaction pneumococcique.

VII. — Bien qu'en pratique la séro-réaction puisse rendre service dans les cas cliniques difficiles, elle demeure surtout, en raison de la délicatesse de la technique, un procédé de laboratoire.

VIII. — Dans bon nombre d'affections, le pneumocoque n'intervient qu'à titre accessoire, comme agent d'infection secondaire ou d'infection associée, le séro-diagnostic pneumococcique ne doit être considéré que comme un des éléments du diagnostic général de la maladie.

IX. — Dans les septicémies pneumococciques, l'étude du sérum montre que le pouvoir agglutinant manque ou n'est qu'ébauché.

X. — Les divers échantillons de pneumocoque peuvent se comporter différemment en présence d'un même sérum agglutinant. Il ne s'ensuit pas que ces différents pneumocoques, séparés par la séro-réaction, appartiennent à autant de races distinctes. Pour les espèces microbiennes saprophytes, comme le pneumocoque, hôte constant de notre organisme, l'agglutination à elle seule ne suffit pas, en effet, pour établir un diagnostic différentiel de variétés microbiennes. Elle sépare, non pas des espèces, non pas des races, mais des échantillons microbiens. Chaque pneumocoque salivaire acquiert, du fait de son séjour dans l'organisme humain qui l'héberge une sorte d'individualité.

XI. — Le sérum des malades infectés par le pneumocoque agglutine, en général, plus fortement que tout autre pneumocoque l'échantillon même de pneumocoque qui a déterminé la lésion (qu'il s'agisse du microbe retiré de la gorge ou du microbe prélevé au niveau de la lésion); dans quelques cas même il n'est doué de pouvoir agglutinant que vis-à-vis de cet échantillon. Ces constatations cadrent bien avec notre conception actuelle de la pathogénie de la pneumonie lobaire, infection le plus souvent autochtone.

XII. — La recherche de la séro-réaction pneumococcique permet de déceler l'intervention du pneumocoque dans les affections dont la nature pneumococcique, seulement soupçonnée, n'avait pas encore été établie. Elle nous montre le rôle de ce microbe, non seulement comme agent principal, mais comme agent d'infection secondaire ou associée, dans un grand nombre de processus mor-

bides, tous faits qui se trouvent en parfait accord avec la notion de la présence constante du pneumocoque dans notre cavité bucco-pharyngée. »

Choléra.

Les travaux de MM. Achard et Bensaude (1) étaient de nature à tenter les expérimentateurs à pousser plus loin leurs recherches sur l'action agglutinante du choléra-sérum, en tant qu'élément de diagnostic sinon comme moyen de distinction des diverses espèces microbiennes.

Malgré ces engageants débuts, seul le travail de M. J. Bossaert (2) mérite d'être cité.

Cet auteur étudie l'agglutination du vibron cholérique et des microbes voisins, d'une part par le sérum spécifique, d'autre part par les substances chimiques.

Pour étudier la première question il prend un microbe type du choléra asiatique, le choléra Angleur, isolé par Malvoz en 1894 lors de l'épidémie de Liège et de ses environs.

Il injecte à une chèvre, sous la peau du flanc, une émulsion dans l'eau de ces microbes cholériques tués soit par une température de 60°, soit par le chloroforme.

(1) ACHARD et BENSAUDE. Sérodiagnostic du choléra asiatique chez l'homme. *Presse médicale*, 26 septembre 1896, p. 504. — ACHARD et BENSAUDE. Sérodiagnostic du choléra. *Société méd. des hôp.*, 23 avril 1897.

(2) J. BOSSAERT. Étude sur l'agglutination comparée du vibron cholérique et des microbes voisins par le sérum spécifique et par les substances chimiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 857.

Suivant l'opinion de Pfeiffer (1) il juge inutile de se servir d'un microbe à virulence exaltée.

Il fait saillir la chèvre et la soumet à des inoculations de plus en plus fortes.

Au 4^e mois la chèvre avorte et la sécrétion lactées s'établit.

Il a pu ainsi étudier l'action agglutinante des diverses humeurs de la chèvre et du fœtus, avec chacune des espèces cholériques. Voici à quels résultats il arrive :

1^o Par l'immunisation anticholérique, on obtient, quand celle-ci est poussée assez loin, un sérum et un lait, qui à une certaine dilution n'agglutinent plus que le microbe spécifique lui-même, à l'exclusion des microbes mêmes d'espèces voisines.

Si les injections immunisantes sont continuées on obtient un sérum qui, très dilué, n'agglutine plus que le microbe spécifique qui a servi aux inoculations, à l'exclusion des bacilles cholériques de même espèce mais de provenances différentes.

2^o Le sérum de certains animaux (chèvre) à l'état normal agglutine, même assez dilué (1/50), les microbes du choléra et les espèces pseudo-cholériques (vibrion de Metchnikoff, de Finkler et de Deneke).

Si on soumet ces animaux à des injections immunisantes contre le choléra asiatique, le pouvoir agglutinant normal vis-à-vis des microbes pseudo-cholériques n'est en rien modifié ;

3^o Le pouvoir agglutinant résultant des injections

(1) PFEIFFER et MARX. Die Bildungstätte des Cholerascchutzstoffe. *Zeit. f. Hyg.*, 21 avril 1898, p. 275.

immunisantes se transmet au fœtus mais faiblement. — Les substances agglutinantes paraissent réparties uniformément dans les organes du fœtus ;

4° La propriété agglutinante, obtenue par les injections anti-cholériques, se transmet fortement à la sécrétion lactée, tandis que le pouvoir agglutinant du sérum normal se retrouve très faiblement dans le lait ;

5° Le pouvoir agglutinant du lait peut être transmis, mais faiblement, par le lait.

Certaines substances chimiques exercent une action agglutinante sur les vibrions cholériques et quelques-unes d'entre elles, à une dilution donnée, n'ont d'action que pour une espèce microbienne à l'exclusion des autres de la même famille. M. Malvoz (1) a signalé surtout comme bons agglutinants du bacille d'Eberth, la formaline, le sublimé, la safranine, la vésunine, l'acide acétique, la fuschine à l'eau, etc.

Ce sont ces mêmes substances que M. Bossaert emploie pour ses expériences sur les vibrions cholériques. Il observe que :

1° Le sublimé à 1 pour 1000 n'agglutine bien que le vibron de Deneke en formant de grands amas et il ne possède qu'une action très légère sur les vibrions de Metchnikoff et de Finkler et n'exerce aucune influence sur les choléras Angleur, Guilvinec, Brest.

La formaline au 1/5 n'agglutine pas le vibron de Deneke et donne une réaction assez manifeste au bout de

(1) MALVOZ. Recherches sur l'agglutination au bacillus typhosus par les substances chimiques. *Annales Inst. Past.*, juillet 1897.

quelques minutes avec le choléra Angleur et le vibrion de Metchnikoff et une réaction un peu plus faible avec le vibrion de Finkler.

La safranine à 0,25 pour 1000 ne possède d'action que sur le vibrion de Deneke à l'exclusion de tous les autres.

Toutefois si les substances chimiques n'ont nullement la sensibilité ni la netteté qui se relèvent de l'action du sérum, elles peuvent cependant être de quelque utilité quand on ne possède pas d'animaux fortement immunisés contre le choléra, ce qui arrive souvent.

En tout cas ce phénomène est digne d'être noté et pourra aider à la caractérisation des espèces microbiennes.

Cet intéressant travail de M. Bossaert est le seul qui est venu enrichir l'étude de l'agglutination dans le choléra, après les recherches de MM. Achard et Bensaude.

Nous empruntons à ces derniers auteurs le passage suivant qui résume leurs recherches (1) :

« Elles établissent que la réaction agglutinante existe chez l'homme dans la période d'état et dans la convalescence du choléra. Elles montrent aussi que cette réaction est utilisable pour le diagnostic bien que sa recherche présente des difficultés plus grandes que pour la fièvre typhoïde et qu'elle exige une certaine pratique.

Il y a tout lieu d'espérer qu'elle pourra être substituée avec avantage à l'examen bactériologique des selles

(1) ACHARD et BENSAUDE. *Thèse Bensaude*, p. 155-156.

pour déterminer promptement la véritable nature d'une épidémie suspecte.

Mais nous ne considérons ces résultats que comme un préambule à l'histoire du sérodiagnostic du choléra. En effet, n'ayant point observé les malades sur place, nous ne pouvons préciser si la réaction existe suffisamment nette, dans la généralité des cas, d'une façon assez précoce pour qu'elle puisse rendre au diagnostic des services aussi importants que dans la fièvre typhoïde. En outre, il serait nécessaire d'observer plusieurs épidémies en des localités assez éloignées les unes des autres, afin de rechercher si la réaction peut présenter des différences notables selon la provenance du virus cholérigène. Il y aura lieu enfin d'étudier si la réaction peut servir à éclairer la question si épineuse des rapports du choléra nostras et du choléra indien. On voit donc que le programme des recherches à faire reste encore assez chargé. Dès maintenant il nous paraît acquis que la réaction agglutinante peut rendre des services au diagnostic du choléra, mais nous ne sommes pas en mesure d'évaluer exactement l'étendue de ces services ».

Ces derniers points indiqués par MM. Achard et Bensaude restent encore à éclairer.

Morve.

M. Faydeau et M. Feulerton cités dans la thèse de M. Bensaude (1) avaient constaté, l'un chez le cheval,

(1) BENSAUDE, *loc. cit.*, p. 220.

l'autre chez l'homme, que le sérum, dans ces deux cas, déterminait l'agglutination quand il était mélangé à une dilution de bacilles de la morve dans une proportion de 1 pour 20, mais le phénomène se répétait avec du sérum antidiphthérique de cheval et avec du sérum d'homme atteint de fièvre typhoïde, ce qui d'après Feulerton ne paraissait pas favorable à l'utilisation du phénomène de l'agglutination pour le diagnostic de la morve.

Au Congrès de Moscou de 1897, Wladimiroff, Nocard, en ensemençant des bacilles morveux dans un mélange en proportions déterminées de bouillon et de sérum de cheval, ont pu déterminer l'agglutination, que le sérum fût normal ou qu'il provint d'un cheval morveux, et ils ont établi que, dans le second cas, le résultat était obtenu avec des dilutions de sérum bien plus étendues que dans le premier ; mais Wladimiroff reconnaissait que la réaction ne se produisait qu'après plusieurs jours de contact du sérum avec les bacilles et que le procédé qu'il employait était trop compliqué et trop délicat pour être utilisé dans la pratique pour le diagnostic de la morve.

MM. Bourges et Méry (1) se sont appliqués à rechercher si on ne pouvait obtenir une agglutination extemporanée des bacilles morveux, facilement appréciable au microscope, après avoir mis en contact, pendant un certain temps, une quantité donnée de dilution dans du

(1) BOURGES et MÉRY. Recherches sur le sérodiagnostic de la morve. *C. R. de la Société de Biologie*, 1898, p. 165.

bouillon de bacilles morveux, provenant d'une culture sur pomme de terre ou gélose, avec une goutte de dilution titrée du sérum en expérience.

Ces recherches furent à la fois cliniques et expérimentales.

Expérimentalement, MM. Bourgès et Méry ont produit une infection morveuse aiguë chez des cobayes, en leur injectant des bacilles morveux dans le péritoine. En les sacrifiant ensuite jour par jour, ils ont pu déterminer que l'agglutination n'était produite par le sérum des animaux infectés d'une façon constante, qu'après neuf jours d'infection ; le mélange du sérum à la dilution des bacilles était dans la proportion de 1 pour 10, et il fallait que le contact eût été prolongé pendant trois heures à la température de 37°, pour obtenir la réaction. Le sérum des cobayes sains n'a jamais donné d'agglutination.

Dans ces cas de morve aiguë expérimentale chez le cobaye, l'agglutination se fait par très petits amas de trois à huit bacilles et entre eux se voient de très nombreux bacilles encore mobiles et isolés. La réaction est cependant très caractéristique et très facile à distinguer des préparations faites avec une dilution de bacilles morveux sans addition de sérum. Dans cette dernière tous les bacilles restent isolés et très mobiles, et il est exceptionnel de rencontrer un seul petit amas de trois ou quatre bacilles.

Cliniquement, ils ont pu examiner le sérum de deux chevaux atteints de morve aiguë, d'un cheval atteint de morve chronique avec poussée aiguë, enfin d'un cheval atteint de morve chronique. Dans chacun de ces cas, le

sérum déterminait l'agglutination par petits amas à des dilutions voisines de 1 pour 1 000 et même dans l'un des premiers cas, à la dilution de 1 pour 2 000 après une demi-heure de contact à la température du laboratoire.

En répétant ces expériences avec du sérum de cheval non morveux (sérum normal, sérum de cheval fébricitant, sérum antidiphthérique, antistreptococcique de l'Institut Pasteur) ils ont constaté que l'agglutination se produisait dans les mêmes conditions avec des dilutions de sérum à 1 pour 50, 1 pour 100, 1 pour 200, et même dans un cas à 1 pour 300 mais jamais au-dessus.

Ces constatations permettent d'espérer qu'en employant une dilution assez étendue (1 pour 400 ou 1 pour 500 par exemple), on pourra arriver par le sérodiagnostic à établir si un cheval est morveux ou non. Il restera à déterminer à quelle époque de l'infection ce pouvoir agglutinant si élevé du sérum se montre chez un cheval morveux.

Mais alors même que le séro-diagnostic ne saurait être comparé à la malléine comme moyen de diagnostic précoce, il pourrait, cependant, rester utile comme moyen de confirmation et serait particulièrement applicable à la morve aiguë, où la réaction à la malléine reste parfois masquée ou même ne se fait pas du tout.

Il serait également très intéressant de déterminer la valeur du sérodiagnostic dans la morve humaine.

Le sérum typhique agglutine les bacilles morveux au bout d'une demi-heure à la dilution de 1 pour 10, mais le phénomène ne se produit plus à la dilution de 1 pour 50.

Maladie de Picton.

Le micro-organisme de la maladie de Picton est un petit diplo-bacille immobile dont la présence dans cette maladie a été signalée par Adami en 1893.

MM. Wydatt Johnston et E. W. Hammond (1) ont remarqué que ce microbe se laissait agglutiner par le sérum des animaux atteints de la maladie de Picton ou de ceux (chèvre, lapin, cobaye) à qui on l'inocule. Le sang des animaux sains ou atteints d'autres maladies ne donne aucune réaction.

Les auteurs obtiennent avec une dilution à 1/25 une formation d'amas distincts.

Les injections de cultures stérilisées par la chaleur ne produisent qu'une action modérée sur le sang en même temps qu'un faible degré d'immunité.

Infections par le colibacille.

Les recherches faites par M. Nobecourt (2) sur l'agglutination du coli-bacille se trouvent publiées dans la thèse de cet auteur, à laquelle nous renvoyons le lecteur, en nous bornant à donner un extrait de ses conclusions :

(1) WYATT JOHNSTON and E. W. HAMMOND. *Brit. Med. Journ.*, 1898, 1, p. 360. On serum reaction with bacteria other than the usual pathogenic forms.

(2) NOBECOURT. Recherches sur la pathogénie des infections gastro-intestinales des jeunes enfants. *Thèse*, Paris, 18 mai 1899. Steinhel.

« Après la découverte du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, on pouvait espérer trouver le criterium de la nature coli-bacillaire des infections gastro-intestinales des jeunes enfants par la recherche de la réaction agglutinative du sérum des malades vis-à-vis des coli-bacilles isolés des selles. En étudiant l'agglutination suivant la méthode des mensurations du pouvoir agglutinatif, nous avons constaté la rareté de cette agglutination au cours des infections gastro-intestinales ; quand elle existe elle n'est aucunement en rapport avec la virulence des coli-bacilles isolés des selles, et n'est pas plus marquée que peut l'être l'agglutination normale. On ne peut donc tirer aucune déduction de ce fait pour établir l'existence d'infections intestinales coli-bacillaires. Les résultats négatifs que nous venons d'examiner ne sont pas d'ailleurs une raison pour refuser tout rôle pathogène aux coli-bacilles.

« Il est très vraisemblable que ces microbes saprophytes peuvent à un moment devenir pathogènes, mais, dans tel cas donné les moyens d'étude actuels ne permettent pas de l'affirmer.

« Une autre question se rattachait à l'étude de l'agglutination des coli-bacilles, celle de l'existence d'une race coli-bacillaire spéciale aux infections gastro-intestinales aiguës d'été. En infectant expérimentalement des animaux avec des coli-bacilles virulents isolés dans ces infections nous avons constaté que le sérum de l'animal en expérience acquiert le pouvoir d'agglutiner son coli-bacille infectant seul, il n'agglutine pas les autres coli-bacilles isolés dans les mêmes conditions de temps

et de lieu ou les agglutine à un taux bien inférieur. Si au lieu d'employer un sérum d'un animal infecté on emploie le sérum d'un animal intoxiqué avec de vieilles cultures filtrées sur bougie, on obtient des résultats de même ordre, toujours à la condition de s'astreindre à des mensurations précises du pouvoir agglutinatif. L'agglutination ne permet donc pas de grouper les coli-bacilles de ces infections estivale en une race particulière ; ces infections quand elles sont d'origine coli-bacillaire, restent toujours jusqu'à nouvel ordre des infections de hasard. »

M. Pfaundler en procédant à des expériences analogues arrive à des conclusions différentes.

Sur 156 cas dont l'examen fut fait en faisant agir le sérum du sujet sur le coli-bacille retiré de ses propres selles, cet auteur trouve :

1° Dans 7 cas, une réaction positive à 1/50 et même plus forte ;

2° Dans 2 cas, une réaction positive à 1/30 ;

3° Dans 9 cas, une réaction positive à 1/10.

Il remarque que tous les nourrissons et presque tous les enfants plus âgés dont le coli retiré des selles présentait une réaction avec leur propre sérum à la dilution de 1/10 où plus forte, étaient tous atteints d'une maladie du gros intestin.

Dans ses conclusions cet auteur admet que l'on peut dire qu'il s'agit d'une infection coli-bacillaire quand chez le nourrisson on obtient une forte réaction avec les espèces de coli-bacilles retirées des selles et le sérum du malade. Si la réaction ne s'observe pas à une forte dilu-

tion on ne peut en tirer aucune conclusion. Il ne faut donc pas accorder une valeur au sérodiagnostic si le tableau clinique s'y oppose.

Peste.

L'étude de l'agglutination du microbe de la peste reste toujours limité aux seuls documents qui existaient lors de la thèse de M. Bensaude. Aucun autre travail n'a paru depuis sur ce sujet qui cependant mérite que l'on y attache de l'importance.

La peste en elle-même a été l'objet d'un grand nombre de publications importantes surtout depuis la découverte du sérum antipesteux. Aucun de ces travaux ne parle de l'agglutination du microbe de Yersin. L'épidémie qui vient de régner à Porto eût été cependant une bonne occasion à profiter pour des expériences de ce genre.

Péricapnemonie et choléra des porcs.

Le sérodiagnostic de ces deux maladies et l'étude de l'agglutination de leurs microbes sont restés au point où on les trouve signalés par M. Bensaude.

Nous renvoyons pour les détails à la thèse de cet auteur, pages 225 et 227.

Diphthérie.

Le sérum des sujets atteints de diphthérie ne présente

pas la moindre trace de propriété agglutinante; cette propriété peut cependant apparaître le lendemain des injections de sérum antidiphtérique, pour disparaître assez rapidement, puisqu'on ne la retrouve plus 15 jours après les injections.

On a vu le phénomène de l'agglutination du bacille de Lœffler se produire en ajoutant à 1 centimètre cube de cultures de bacilles diphtériques, III gouttes d'un sérum antidiphtérique d'un pouvoir immunisant supérieur à 1/50000.

M. Nicolas (1) en poursuivant les recherches faites antérieurement remarque qu'il s'était toujours servi d'un même bacille provenant d'un même échantillon de culture.

M. Nicolle (de Rouen) (2) cherchant à reproduire le phénomène de l'agglutination avec des cultures du bacille de Lœffler, dit américain, n'a pu y arriver soit avec le sérum que prépare l'institut Pasteur, soit avec du sérum d'animaux qu'il avait immunisés lui-même contre la diphtérie.

M. Nicolas en raison de ces résultats contradictoires cherche comment se comporteraient divers échantillons du bacille de Lœffler vis-à-vis d'un sérum très immunisant et n'ayant subi aucune préparation spéciale, ni chauffage, ni addition d'antiseptiques.

(1) J. NICOLAS. L'agglutination du bacille de Lœffler par le sérum antidiphtérique est-elle constante? *C. R. de la Société de Biologie*, 1898, p. 627.

(2) NICOLLE. Étude sur la substance agglutinée. *Annales de l'Institut Pasteur*, n° de mars 1898, p. 186.

Il prend du sérum d'un cheval servant à la préparation du sérum antidiphtérique recueilli et conservé dans des pipettes stérilisées, avant toute manipulation. Ce sérum immunise 60 000 fois son poids de cobaye contre une dose mortelle en moins de 36 heures de culture en bouillon de bacille de Lœffler.

D'un autre côté il parvient, après quelques générations successives dans du bouillon nutritif très riche (bouillon de bœuf peptoné à 20 pour 1 000 et salé à 1 pour 100) à obtenir 12 échantillons de bacilles de Lœffler de diverses provenances poussant dans des cultures dans les conditions requises d'homogénéité.

En observant ce qui se passe en faisant agir comparativement sur ces 12 échantillons à la dose de 1 pour 20 le sérum précipité de cheval immunisé et du sérum de cheval normal, voici ce qu'il a constaté :

Six échantillons donnent lieu à une agglutination très rapide, en quelques minutes, souvent avec formation de grumeaux se déposant au fond du tube ; si bien qu'après une heure ou deux, soit à l'étuve, soit à la température du laboratoire tous les tubes additionnés de sérum antidiphtérique sont d'une limpidité parfaite avec un dépôt floconneux dans le fond et parfois quelques grumeaux nageant encore dans le liquide. Le phénomène est surtout apparent avec des cultures âgées de dix jours et au-dessus.

Les tubes témoins additionnés dans les mêmes proportions de sérum de cheval normal conservent un trouble uniforme sans trace d'agglutination.

Les phénomènes restent tels, même après un passage

de vingt-quatre heures et plus à l'air libre ou à l'étuve.

Les six autres échantillons ne présentent pas trace d'agglutination immédiate, et si quelques tubes s'éclaircissent ou deviennent grumeleux, le fait se produit aussi bien pour ceux ayant reçu du sérum de cheval normal que pour ceux additionnés de sérum antidiphthérique.

De ces expériences M. Nicolas conclut que le phénomène de l'agglutination paraît inconstant et variable pour un même sérum antidiphthérique, suivant les échantillons de bacille de Lœffler que l'on soumet à son action.

Il semble se produire dans la moitié des cas.

On ne peut supposer que ces résultats si disparates procèdent d'un pur hasard ; il doit y avoir une raison biologique.

Dans une autre série d'expériences, M. Nicolas (1) cherche si la propriété d'agglutiner les cultures était particulière au sérum dont il s'était servi et si elle était commune aux autres sérums antidiphthériques.

Pour cela il prend divers échantillons de sérums qu'il fait agir sur des cultures entièrement développées, âgées de plus de dix jours et parfaitement homogènes de huit échantillons différents de bacilles de Lœffler dont cinq avaient été agglutinés dans les expériences antérieures et trois n'avaient jamais présenté de traces d'agglutination dans les mêmes conditions.

(1) J. NICOLAS. Sur la constance de l'aptitude ou de l'inaptitude de certains échantillons du bacille de Lœffler à se laisser agglutiner par divers sérums antidiphthériques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1898, p. 1001.

Nous reproduisons le tableau de M. Nicolas qui met bien en valeur les résultats obtenus :

BACILLES	SÉRUM DE CHEVAL NORMAL		SÉRUM B		SÉRUM C		SÉRUM C chauffé 30' à 59° et eucalypté à 4 pour 1000		SÉRUM MONTPELLIER		SÉRUM LILLE		SÉRUM GRENOBLE		SÉRUM PARIS	
	1/10	1/20	1/20	1/20	1/20	1/20	1/10	1/20	1/10	1/20	1/10	1/20	1/10	1/20	1/10	1/20
Martin. . .	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Calmette. .	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	pas essayé	pas essayé
Chastellou .	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
David. . .	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nicolas. . .	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Delearde. .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Faculté. . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Berlioz . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+ veut dire agglutination.
0 veut dire absence de toute réaction.

On voit d'après ce tableau, d'abord que le sérum normal est sans effet sur toutes les cultures de bacilles de Loeffler, au point de vue du phénomène de l'agglutination. En second lieu que les bacilles de Loeffler dont les cultures sont agglutinées et l'avaient toujours été antérieurement avec le sérum dont M. Nicolas s'était servi dans ses expériences le sont également par les sérums préparés par d'autres laboratoires et qu'inversement les réfractaires le sont aussi ici.

Enfin il est à noter aussi que les manipulations que subit le sérum avant d'être livré à la consommation : chauffage pendant trente minutes au bain-marie à 59°, et addition de 4 pour 1000 d'eucalyptol, ne modifient en

rien les résultats. Deux problèmes se soulèvent à la suite des expériences précédentes. En effet ces bacilles qui par leurs réactions histo-chimiques semblaient être des bacilles de Lœffler typiques, mais qui ne se laissent pas agglutiner, pouvaient, soit n'être que des pseudo bacilles de Lœffler, soit être des variétés de vrais bacilles de Lœffler, mais plus ou moins profondément modifiés dans leurs réactions biologiques vis-à-vis de l'organisme vivant et des humeurs. Peut-être le pouvoir pathogène était-il suspendu comme l'agglutinabilité était supprimée.

Dans une troisième série d'expériences M. Nicolas cherche à résoudre ce double problème en procédant de la suivante manière.

Il essaye d'abord quelle est la virulence pour le cobaye de divers échantillons du bacille de Lœffler se laissant ou ne se laissant pas agglutiner, dans le but de voir s'il y aurait une relation entre la virulence et l'agglutinabilité. En second lieu, avec des bacilles virulents agglutinables ou non agglutinables, il a inoculé des cobayes préalablement immunisés avec du sérum antidiphthérique et des cobayes témoins, pour voir si le sérum sans action agglutinante sur divers bacilles serait ou non dépourvu de pouvoir immunisant à l'égard de ces mêmes bacilles. Si le sérum est doué de propriété préventive vis-à-vis d'eux ce sera une nouvelle preuve et décisive, que les bacilles quoique non agglutinables sont bien des vrais échantillons de bacilles de Lœffler.

I. *Agglutinabilité et virulence.* — M. Nicolas essaye sur des cobayes de 500 grammes environ la virulence de seize échantillons différents de bacille de Lœffler, sur

lesquels cinq étaient agglutinés par l'addition de sérum à 1/10^e et à 1/20^e aux cultures en bouillon, développés complètement, et 11 n'étaient pas agglutinées.

Voici les résultats obtenus (1) :

Sur seize échantillons de bacilles de Lœffler douze se sont montrés doués de virulence et quatre ont été beaucoup moins virulents ou inoffensifs. Parmi ces quatre derniers un est agglutinable et trois ne le sont pas.

Parmi les douze virulents il y en a huit non agglutinables et quatre agglutinables. Il semble donc bien qu'il n'y ait pas de rapport précis entre l'agglutinabilité et la virulence et que ce soient là deux propriétés biologiques sans relations.

II. *Agglutinabilité et pouvoir préventif du sérum antidiphthérique.* — Pour établir les relations entre l'agglutinabilité des divers échantillons de bacilles par le sérum antidiphthérique (les divers sérums semblent agir de même) et l'action préventive de ce même sérum à leur égard, M. Nicolas immunise un certain nombre de cobayes de 500 grammes environ, en leur injectant dans le tissu cellulaire une très forte dose, 1 centimètre cube, de sérum antidiphthérique, immunisant 60000 fois son poids de cobaye contre une dose mortelle en 24 à 36 heures de culture virulente de bacille de Lœffler. Puis 24 heures après, il inocule ces cobayes et des témoins, avec des cultures en bouillon âgées de 24 heures,

(1) J. NICOLAS. Des rapports de l'agglutinabilité de divers échantillons de B. de Lœffler avec leur virulence et avec le pouvoir préventif du sérum antidiphthérique à leur égard. *Soc. de Biol.*, 1898, p. 1128.

de dix échantillons différents et virulents de bacille de Lœffler, dont 3 seulement étaient agglutinables par les procédés employés.

Le résultat obtenu a été la survie de tous les immunisés qui un mois et demi après étaient tous bien portants. Pas un n'a même pris d'œdème ou de gonflement inflammatoire au point d'inoculation de la culture. D'une autre part tous les cobayes témoins inoculés avec des bacilles de Lœffler seulement, agglutinables ou non, sont morts dans un espace variant de 22 à 36 heures. Cette expérience établit bien d'abord que tous les bacilles employés, agglutinables ou non, étaient bien tous des bacilles de Lœffler. De plus, il semble que le fait d'agglutiner ou non tel ou tel échantillon de bacille de Lœffler, paraît indépendant de son pouvoir préventif à leur égard.

Donc comme conclusion il semble qu'il n'y ait point de rapport constant entre l'agglutinabilité et la non-agglutinabilité des divers échantillons de bacille de Lœffler recherchés par les procédés indiqués et la virulence de ces bacilles ou le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique à leur égard.

Infections par le bacille de Nocard. Psittacose

(Maladie des perruches infectieuses.)

MM. Achard et Bensaude ont constaté que le sérum des organismes infectés par le bacille de Nocard agglutine ce bacille aussi fortement que le sérum typhique le

bacille d'Eberth et le sérum cholérique le vibrion cholérique. Ces auteurs ont pu obtenir une très forte réaction avec le sérum d'une malade atteinte d'infection généralisée à bacille de Nocard.

MM. Achard et Bensaude, Gilbert et Fournier, et plus tard M. Sicard (1) n'ont pu trouver de réaction dans les cas de psittacose humaine qu'ils ont eu l'occasion d'observer.

M. Sicard remarque dans ses recherches que le sérum des animaux infectés par un échantillon de psittacose possède un pouvoir agglutinant plus accusé pour cet échantillon que pour les autres ($1/250$, $1/200$ chez le lapin). En outre ce sérum possède une action à peine sensible envers le bacille d'Eberth et nulle envers deux échantillons de coli-bacille.

D'autre part M. Ch. Nicolle (2) (de Rouen), a, dans une épidémie de six malades, examiné le sérum du sang de trois d'entre eux et obtint la réaction agglutinante deux fois. Une fois à $1/50$ et $1/60$ (ce même sérum agglutinait le bacille typhique à $1/30$) et l'autre à $1/10$ mais était sans action sur bacille d'Eberth.

Cet auteur explique le fait que le sérum du premier malade agglutinait le bacille typhique par la grande parenté qui existe entre celui-ci et le bacille de Nocard.

(1) SICARD. Épidémie de psittacose. Recherches bactériologiques. *Soc. de Biol.* Séance du 31 juillet 1897, p. 845.

(2) CH. NICOLLE. *Soc. de Biol.* Séance du 24 décembre 1898, p. 1171.

Staphylocoque et charbon.

Les recherches de M. Achard sur la façon de se comporter du sérum du sang à l'égard des sujets atteints de staphylococcie sont restées uniques.

M. Achard examine 5 cas d'infection à staphylocoque et dans aucun il n'a trouvé la réaction agglutinative. Il est vrai qu'il existe une grande difficulté à obtenir des cultures de staphylocoques purs sans amas spontanés, alors même que l'on emploie des cultures sur bouillon à peine trouble ou des émulsions de cultures fraîches (de 24 heures) sur gélose.

Charbon. — M. Achard a de même recherché l'agglutination du charbon mais dans les 2 cas qu'il a pu observer cette réaction faisait défaut.

De même que pour le staphylocoque il dut se heurter à la difficulté d'obtention de cultures homogènes.

En réalité les bactériidies du charbon ne se prêtent pas à l'étude du phénomène de l'agglutination parce qu'elles sont presque toujours accolées les unes aux autres dans les cultures.

MM. Lambotte et Maréchal (1) ont obtenu un excellent *test-objet* au moyen d'un bacille du charbon atténué sous forme de premier vaccin qui donnent de belles émulsions avec de grands bacilles bien isolés.

(1) LAMBOTTE et MARÉCHAL. *Ann. Inst. Pasteur*, août 1899, p. 637.

En prenant le dépôt d'une culture de deux jours sur gélose et en l'émulsionnant dans de l'eau distillée ils procèdent aux expériences suivantes :

Une anse de cette émulsion est déposée sur un porte-objet, elle montre des bacilles bien libres; mais si on lui ajoute une anse de sérum humain normal on voit presque instantanément se produire une très forte agglutination.

Le sérum de certaines personnes arrive à donner une agglutination, même dilué à 1 pour 500.

MM. Lambotte et Maréchal portent leurs essais sur 41 sujets. Tous ont agglutiné à de fortes proportions 1/250, 1/150, 1/160, 1/300. Le bacille d'Eberth et *bactérium coli* n'étaient agglutinés par ces sérums qu'à 1/10.

Même avec des malades atteints de fièvre typhoïde alors que le sérum n'agglutinait instantanément le bacille d'Eberth qu'à 1/60 ou au plus 1/90, le *bacillus anthracis* était agglutiné à 1/300, 1/200, 1/100.

L'urine, la sécrétion sudorale, les larmes, étaient dénuées de pouvoir agglutinant. Le lait le possédait mais à faible degré, à peine 1/10.

Le sérum du nouveau-né recueilli de 12 heures à huit jours après la naissance a fourni une réaction à 1/60, 1/50, 1/40, c'est-à-dire qu'il s'est comporté comme celui des adultes.

Les divers animaux (rat, cobaye, chien, chèvre, lapin, bœuf, cheval) dont le sérum a été vérifié, n'ont pas montré cette agglutination si considérable vis-à-vis du charbon. Le maximum a été de 1/50. Le sérum spécifique d'un cheval de M. Van de Velde, agglutinant le

bacillus typhosus au cent millième n'agglutine le charbon qu'au centième.

MM. Lambotte et Maréchal ont encore étudié la répartition de la substance agglutinante dans l'organisme, sur le cadavre d'un homme de 16 ans ayant succombé à une tuberculose (Mal de Pott).

Le sérum du sang du cœur agglutinait le charbon à 1/120.

Ils ont pris des morceaux de rate, de foie, de moelle osseuse, de rein, de corps thyroïde, etc., débarrassés le plus possible de sang. Ils ont pris les mêmes poids et les ont divisé en deux parts, l'une a été triturée avec du quartz dans un mortier, l'autre soumise aux vapeurs d'éther, pour épuiser les tissus. L'agglutination essayée avec les produits, convenablement filtrés de ces manipulations, s'est toujours montrée incomparablement moindre qu'avec le sérum du sang lui-même.

Il ne semble donc pas que, chez l'homme, les agglutinines du charbon s'élaborent dans les organes où se forment les lysines, les anticorps, etc.

Cette agglutination du bacille du charbon par le sang normal humain vient à l'encontre de la thèse (Nicolle, Dineur, etc.) qui attribue à l'appareil ciliaire une importance prépondérante dans le mécanisme de l'agglutination : le bacille du charbon n'a pas de cils.

Ces études ont besoin d'être continuées pour savoir à quel taux s'arrête l'agglutination normale et si dans les cas de charbon elle n'est pas de beaucoup augmentée.

Tétanos.

MM. Achard et Bensaude ont vérifié les travaux de M. Bordet(1) et ont vu que le sérum normal de cheval agglutinait d'une façon typique le bacille du tétanos.

M. Jules Courmont(2) reprend ce sujet et donne les résultats de 104 expériences faites avec M. Jullien (3) en utilisant 56 sérums ou sangs divers. Il emploie deux procédés, l'addition du sérum à la culture faite, et l'addition du sérum avant la végétation de la culture.

Le premier procédé, bien qu'un peu moins sensible que le second est la méthode de choix, en raison de sa plus grande constance.

Voici le résultat de ses expériences :

I. — Sang ou sérum de l'homme et d'animaux normaux. — Le sang ou le sérum de l'homme, de la souris, du cobaye, du lapin, de la grenouille, du chien (animaux très ou assez sensibles), de la poule (moins sensible) et de la tortue (réfractaire) n'agglutine le bacille de Nicolaïer à aucune dose et par aucun des procédés. Le sérum du cheval et de l'âne (animaux très sensibles) agglutine tou-

(1) BORDET. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, p. 211.

(2) J. COURMONT. *Congrès de Nantes*, août 1898. De l'agglutination du bacille de Nicolaïer par le sang d'animaux normaux, tétaniques ou immunisés. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 1107. Archives de Médecine expérimentale, janvier 1899.

(3) JULLIEN. *Thèse*, Lyon, 1898-1899.

jours. Cette agglutination est assez fixe. Elle ne dépasse pas ordinairement $1/50$ et jamais $1/100$.

Dans 2 cas exceptionnels le sang d'un homme typhique et d'un chien normal a agglutiné, mais très légèrement, seulement à $1/3$ et par la culture en présence.

En tout cas il n'existe aucun rapport entre l'immunité naturelle, vis-à-vis du tétanos et la présence chez certains animaux d'un pouvoir agglutinant normal.

II. — Sang ou sérum de l'homme ou d'animaux tétaniques. — Pas de sérodiagnostic. Tous les résultats ont été négatifs.

III. — Le sérum antitétanique. — M. Courmont emploie des sérums dont le pouvoir immunisant est très grand. Il constate que le pouvoir agglutinant de ces sérums est considérable. Par des dosages soignés il est arrivé à savoir que ce pouvoir agglutinant atteint toujours $1/1000$ et souvent $1/2000$ si on mélange le sérum à la culture faite ; par la culture en présence, ce pouvoir est appréciable à $1/5000$.

On voit quelle énorme augmentation du pouvoir agglutinant normal du cheval ($1/50$ à $1/50000$) engendre l'immunisation de cet animal, mais cette augmentation n'apparaît qu'à une période avancée de l'immunisation.

IV. — Action du sérum sur la toxine. Un mélange de 1 pour 3 de toxine maintenu pendant 20 heures à 38° ne présente ni trouble ni dépôt.

V. — Sang d'animaux ayant reçu du sérum antitétanique. — Le sang d'animaux ayant reçu du sérum antitétanique n'est nullement agglutinant, et la substance agglutinante injectée disparaît en grande partie.

En somme, il en résulte que :

La présence ou l'absence de pouvoir agglutinant dans le sang des espèces animales ne sont pas en rapport avec l'immunité ou la réceptibilité naturelles de ces espèces pour le tétanos.

L'immunité acquise s'accompagne de développement du pouvoir agglutinant du sang.

L'intoxication tétanique ne s'accompagne pas de propriétés agglutinantes.

Il n'y a pas de sérodiagnostic par la recherche de l'agglutination comme l'avaient déjà montré MM. Achard et Bensaude.

Dans une deuxième note à la Société de Biologie (1). M. Courmont répond aux deux questions restées en suspens.

1^o MM. Achard et Bensaude se demandent si le sérum de cheval tétanique ne serait pas plus agglutinant que le sérum de cheval normal; ou en d'autres termes, le tétanos, qui ne crée pas le pouvoir agglutinant chez les espèces qui en sont dépourvues, pourrait-il augmenter un léger pouvoir agglutinant normal?

Voici comment procède M. Courmont pour résoudre cette question :

Le sérum d'une ânesse agglutinait (la culture faite) à 1/5, 1/10 et 1/20, mais n'avait aucune action à 1/25.

L'animal reçoit 20 centimètres cubes de toxine tétanique sous la peau. Huit jours plus tard l'ânesse est

(1) J. COURMONT. *Soc. de Biol.*, 4 mars 1898, p. 163.

saignée en plein tétanos généralisé. Son sérum essayé sur une culture de quarante-huit heures a donné les résultats suivants : agglutination très nette à $1/5$, $1/10$, $1/20$ est encore appréciable à $1/30$, nulle à $1/50$ et à $1/75$. Bien qu'un peu plus accusé qu'avant l'intoxication, ce pouvoir agglutinant est cependant trop voisin du précédent pour qu'on puisse croire que le tétanos a exercé sur lui une action quelconque. L'agglutination est nulle à $1/50$ alors que le sérum de beaucoup de chevaux normaux agglutine à $1/75$. *Il n'y a donc pas de sérodiagnostic possible chez l'âne*, et il en est très certainement de même chez le cheval.

2° Le pouvoir agglutinant normal du sérum de cheval s'accroît considérablement lorsque l'immunisation de l'animal est poussée assez loin. *Un pouvoir agglutinant peut-il être créé de toutes pièces* chez un animal dont le sérum en est normalement dépourvu, également par une immunisation avancée ?

M. Courmont, après avoir immunisé un lapin pendant huit mois au cours desquels il avait reçu 450 centimètres de toxine tétanique remarque son sérum, immunisant à 0,00002, a donné en présence de la culture faite les résultats suivants, agglutination rapide et très complète à $1/3$, $1/10$ et $1/20$; certaine mais incomplète, de $1/50$ à $1/100$; nulle au-delà.

Avec un autre lapin dont le sérum immunisait à peine 0,0001, M. Courmont n'avait obtenu antérieurement que des résultats négatifs en employant la même méthode.

Il peut donc se créer chez un animal dont le sérum normal n'agglutine pas le bacille de Nicolaïer, un pouvoir

agglutinant très appréciable, à partir d'un certain degré d'immunisation.

Cela ne prouve d'ailleurs pas absolument que l'immunisation doive s'accompagner fatalement de développement ou de création d'un pouvoir agglutinant.

Bacille pyocyanique.

M. Ghéorghiewsky (1) dans un mémoire sur le mécanisme de l'immunité signale, après MM. Charrin et Roger, l'agglutination du bacille pyocyanique par le sérum des animaux immunisés.

Il a pu remarquer que le bacille pyocyanique pousse très bien dans le sérum des animaux immunisés contre lui, que sa forme n'en est nullement modifiée, ni sa coloration, ni sa virulence; cependant les colonies y sont agglutinées.

Le sérum des lapins et cobayes immunisés contre le B. pyocyanique acquiert la propriété d'agglutiner ce bacille (le sérum normal n'agglutine pas); quant au sérum de chèvre qui agglutine déjà faiblement (1/10) le B. pyocyanique à l'état normal devient au cours de l'immunisation fortement agglutinant.

Le pouvoir agglutinant des sérums des animaux immunisés varie avec l'espèce animale; ainsi le sérum préventif de chèvre agglutinait une culture de B. pyo-

(1) GHÉORGHIEWSKY. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, p. 303. Mécanisme de l'immunité vis-à-vis du B. pyocyanique.

cyanique de 24 heures sur gélose à la dose de 1 pour 10 000 ; le sérum préventif des lapins, à la dose de 1 pour 2 000, 1 pour 4 000 ; le sérum préventif du cobaye, à la dose de 1 pour 200, 1 pour 600.

M. Ghéorghiewsky recherche ensuite le rapport entre le pouvoir préventif et le pouvoir agglutinatif et constate que la propriété d'agglutiner le B. pyocyanique ne marche pas parallèlement avec la propriété préventive.

B. ÉTUDE DE LA SUBSTANCE AGGLUTINANTE

I. Répartition de la substance agglutinante dans l'organisme.

Réaction agglutinante dans les divers liquides de l'organisme.

La réaction de Widal ne se montre pas seulement dans le sang, quoique ce dernier la présente à un degré beaucoup plus élevé que les autres humeurs de l'organisme (Achard et Bensaude). On la retrouve dans l'urine mais d'une façon irrégulière et tout au plus dans la proportion de 1/10 (Widal) (1). MM. Achard et Bensaude (2) puis Thiercelin et Lenoble (3) l'ont signalée dans le lait des malades atteintes de fièvre typhoïde. MM. Widal et Sicard (4) la trouvèrent dans la sérosité des vésicules

(1) WIDAL. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux*, 24 juillet 1896.

(2) ACHARD et BENSAUDE. Fièvre typhoïde chez une nourrice. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, 31 juillet 1896.

(3) THIERCELIN et LENOBLE. Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bacille d'Eberth. *Presse méd.*, 1896, p. 374.

(4) WIDAL et SICARD. Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. *Acad. de Méd.*, 29 septembre 1896.

épidermiques produites par une irritation artificielle de la peau, puis dans le liquide de l'œdème, dans les épanchements séreux au péricarde, de la plèvre, du péritoine, une fois dans la bile. Mais, par exemple, dans un cas, le sérum agglutinait à 1/350 tandis que le liquide du péricarde n'agglutinait qu'à 1/60.

Ces auteurs ont cherché en vain la réaction dans le liquide des vésicules séminales, dans la salive et dans l'humeur aqueuse. Ils trouvèrent que le pouvoir agglutinant de la sécrétion lacrymale variait suivant les conditions physiologiques: ainsi le liquide lacrymal naturel réagissait positivement tandis que celui qui était obtenu artificiellement réagissait négativement ou faiblement.

MM. Achard et Bensaude ont signalé l'existence de la propriété agglutinante dans le liquide clair comme l'eau de roche des kystes hydatiques du lapin mais comme dans les liquides de l'organisme ce fait n'est pas constant. En effet MM. Thiercelin, Bensaude et Herrscher (1) viennent d'observer une femme morte de fièvre typhoïde chez laquelle le liquide d'un kyste hydatique du poumon ne donnait pas la réaction agglutinante, même à 1/5.

Passage de la propriété agglutinante à travers le placenta.

Transmission de l'agglutinine à l'enfant par la circulation placentaire et par le lait de la mère.

(1) THIERCELIN, BENSAUDE et HERRSCHER. *Soc. de Biol.*, 28 avril 1900.

Quelques auteurs n'ont pas trouvé de réaction chez les fœtus au moment de la naissance ; d'autres, au contraire, l'ont obtenue.

Les expériences sur les animaux faites par MM. Widal et Sicard, Lannelongue et Achard, Achard et Bensaude, prouvent que cette transmission peut exister.

D'après ses expériences M. Achard arrive à la conclusion que le passage de la propriété agglutinante ne peut pas être attribué à l'infection :

« C'est donc par diffusion des humeurs qu'a dû s'opérer la transmission fœtale de la propriété agglutinante du sang maternel, et il faut reconnaître que le placenta même sain et capable d'arrêter les germes n'oppose à cette propriété qu'une barrière imparfaite ; comme le fait un filtre de porcelaine, il n'en retient qu'une partie et la laisse passer à un degré moindre, dans le sang fœtal, qui peut garder ainsi, quelque temps encore après la naissance, l'impression et comme le souvenir de l'infection maternelle (Achard) (1) ».

Ayant remarqué au cours de ses expériences que dans les cas négatifs il s'agissait d'animaux n'ayant subi qu'une ou deux inoculations ; qu'au contraire, les cas positifs concernaient des animaux soumis à des inoculations répétées, M. Achard émet l'hypothèse que l'intensité du pouvoir agglutinant dans le sang maternel est la raison — ou du moins l'une des raisons — de sa transmission au fœtus.

(1) ACHARD. Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. *Soc. de Biol.*, 6 mars 1897, p. 255.

M. Remlinger (1) remarque dans ses expériences qu'au point de vue de la transmission du pouvoir agglutinant le rôle du père est nul.

La mère ne transmet à ses rejetons la propriété agglutinante que si l'immunisation a été poursuivie pendant la gestation. Le pouvoir agglutinant est beaucoup plus faible chez le fœtus que chez la mère. Il ne persiste pas au-delà de quelques mois.

Quant à la transmission du pouvoir agglutinatif par le lait maternel au fœtus, les observations de MM. Griffon et Landouzy (2) qui rapportent le cas d'une mère ayant contracté la fièvre typhoïde 3 mois après l'accouchement et dont l'enfant parfaitement sain présentait à cette époque une séro-réaction positive très nette.

Castaigne (3) présente une autre observation de transmission du pouvoir agglutinatif par le lait, mais ici la réaction disparut, dès que l'enfant cessa de prendre le lait de la mère.

Kasel (4) rapporte, par contre, un cas où le lait de la mère ayant une puissance agglutinative de $1/50$, l'enfant présentait une réaction négative. D'autres auteurs aussi avaient déjà obtenu des résultats négatifs.

Remlinger dit que la propriété agglutinante n'est pas

(1) REMLINGER. Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 127.

(2) GRIFFON et LANDOUZY. *Soc. de Biol.*, 5, XI, 1897.

(3) CASTAIGNE. *Soc. de Biol.*, 5 novembre 1897.

(4) KASEL. *Loc. cit.*, p. 67.

— chez le cobaye et le lapin, tout au moins — transmissible par l'allaitement (1).

Nous ne pouvons donc actuellement savoir à quoi attribuer ces oppositions dans la transmission du pouvoir agglutinant par le placenta et par le lait.

Répartition de la substance agglutinante dans le sang.

MM. Achard et Bensaude trouvèrent aussi que le sérum sanguin agglutinait plus faiblement que le plasma sanguin liquide, obtenu en traitant du sang avec de l'extrait de sangsue, et que le lait perd son pouvoir agglutinatif, s'il en possède, par le passage à travers un filtre en porcelaine.

MM. Widal et Sicard firent la même observation avec l'urine, possédant la propriété agglutinative.

MM. Widal et Sicard (2) étudièrent l'action des agglutinines des parties constituantes du plasma sanguin. En précipitant par le chlorure de sodium sa substance fibrinogène ils observèrent que la solution de cette dernière présentait la réaction et que le résidu possédait aussi le pouvoir agglutinant.

En précipitant les globulines par le sulfate de magnésium, le résidu filtré ne donnait pas de réaction, ou en

(1) Voir également p. 67, les recherches de M. Bossaert sur le choléra.

(2) WIDAL et SICARD. Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mai 1897, p. 378.

donnait une très faible si le pouvoir agglutinatif du sang était très élevé. Par contre la solution de globuline agglutinait très nettement.

Production expérimentale de la substance agglutinante.

On peut expérimentalement faire apparaître le pouvoir agglutinant par des injections de bactéries vivantes. Une seule injection intrapéritonéale d'une culture chauffée suffit à elle seule à faire apparaître des agglutinines dans le sérum des cobayes (Deutsch) (1).

On sait que l'injection de bactéries mortes fait aussi apparaître le pouvoir agglutinant.

L'endroit où l'injection est donnée n'a pas d'importance. M. Achard (2) n'a pas obtenu d'action agglutinante avec du sérum de cobaye nourri avec des cultures de choléra ou de bacilles typhiques.

E. Frankel et Otto (3) et Deutsch, sont arrivés à des résultats tout à fait opposés en nourrissant des chiens avec des cultures typhiques. MM. Achard et Bensaude (4) observèrent que chez l'animal l'action agglutinante ap-

(1) DEUTSCH. Contribution à l'étude de l'origine des autocorps typhiques. *Ann. Inst. Pasteur*, septembre 1899.

(2) ACHARD. Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 24 juillet 1896.

(3) FRANKEL et OTTO. Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. *Munch. Med. Woch.*, 1897, 39.

(4) ACHARD et BENSAUDE. Cité, *Thèse*, Bensaude, p. 254.

paraît le 3^e jour ou le 4^e jour après l'injection des cultures bactériennes. Quelquefois même elle se montre à la fin du 2^e jour (Deutsch) (1).

(1) DEUTSCH. *Ann. Inst. Pasteur*, septembre 1897, p. 712.

II. Nature de la substance agglutinante.

Propriétés.

Il n'a pas encore été possible, à l'heure actuelle, d'isoler la substance agglutinante et de même que pour les autres substances hypothétiques, nuisibles aux bactéries, qui se trouvent dans le sang, on n'a pas encore pu déterminer leur nature. Ces substances ne peuvent donc être reconnues que par leurs propriétés.

M. Achard (1) a remarqué que la lumière solaire, même après plusieurs semaines, ne modifie pas le pouvoir agglutinatif du sérum typhique.

MM. Achard et Bensaude (2) ont montré que la putréfaction ne la détruit pas non plus car ces auteurs ont abandonné à l'air le cadavre d'un lapin possédant un pouvoir agglutinatif intense ; ils n'ont trouvé aucune différence dans la réaction agglutinante recherchée pendant la vie et après 10 jours de putréfaction.

MM. Widal et Sicard (3) obtiennent des résultats sem-

(1) ACHARD. Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp.*, 31 juillet 1896.

(2) ACHARD et BENSAUDE. *Soc. méd. des Hôp.*, 1896, p. 680.

(3) VIDAL et SICARD. Étude sur le séro-diagnostic et sur la réaction ag-

blables, ils ont conservé pendant 14 mois de laboratoire un sérum provenant d'un âne immunisé, qui après ce temps, quoique recouvert d'une couche de moisissure, présentait encore une réaction à 1/16 000.

Il en a été de même pour un sérum de malade atteint de fièvre typhoïde qui, après avoir été conservé de la même façon, possédait intact son pouvoir agglutinatif à une dilution la plus élevée qu'on ait encore actuellement observée chez l'homme, c'est-à-dire à 1/12 000.

MM. Nicolle et Halipré (1), ainsi que M. Hayem (2), ont chauffé du sérum de typhique à 60° sans en altérer la valeur agglutinative.

MM. Achard et Bensaude (3), ainsi que MM. Widal et Sicard (4) chauffèrent le lait ayant un pouvoir agglutinatif et qui se prête mieux à ces expériences, pendant quelque temps à 60°, sans en modifier le pouvoir, mais à une température de 80°, ces derniers auteurs observèrent sa disparition complète, tandis que MM. Achard et Bensaude

glutinante chez les typhiques. *Annales de l'Inst. Pasteur*, mai 1897, p. 380.

(1) NICOLLE et HALIPRÉ. Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Modification du procédé de Widal. *Presse méd.*, Paris, 1896, p. 354.

(2) HAYEM. Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum des typhiques après chauffage à 57 et 59°. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 8 janvier 1897.

(3) ACHARD et BENSAUDE. Fièvre typhoïde chez une nourrice. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 31 juillet 1896.

(4) WIDAL et SICARD. Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. Académie de médecine, 29 septembre 1896.

WIDAL et SICARD. Action des températures élevées sur le pouvoir agglutinatif. *Soc. méd. des Hôp.*, 15 janvier 1897.

trouvèrent des traces d'agglutination même après l'avoir soumis à une température de 100°. Jemma (1) arriva aux conclusions suivantes : Le phénomène de l'agglutination n'est pas modifié par une température de 37° pendant 97 heures, de 40° pendant 50 heures. Par contre des températures de 55° pendant 20 minutes et de 61° pendant 20 minutes le retardent notablement et l'affaiblissent, enfin à 70° pendant 10 minutes le sérum perd totalement sa propriété de précipiter les bacilles.

En tout cas il est évident, étant donnée la réaction des bacilles morts, que l'agglutination n'est pas un phénomène vital, mais plutôt une réaction chimique ou physique du protoplasma des bactéries. Les recherches de Kraus (2) sont en faveur de cette opinion. Après avoir filtré des cultures de choléra, de bacilles typhiques et de la peste, il ajoute à chaque produit filtré du sérum immunisé et obtient un précipité. Ces observations ont été confirmées par M. Widal et Sicard.

On est donc conduit à admettre, d'après ce qui précède, que l'agglutination est due à une action des agglutinines sur les parties constituantes des corps des bactéries.

Les substances albuminoïdes qu'on sépare de la solution de globuline retiennent les agglutinines et, par con-

(1) JEMMA. Ueber die Serumdiagnose des Abdominaltyphus. *Centralbl. fur inn. Med.*, 23 janvier 1897, n° 3.

(2) R. KRAUS. Ueber spezifische Reactionen in Keimfreien Filtraten aus Cholera, Typhus und Pertbouillonculturen erzeugt durch homologes Serum. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1897, n° 31.

séquent, le pouvoir agglutinatif tout entier, s'il est faible, ou en partie seulement s'il est très fort. Ceci est loin de vouloir dire que les agglutinines sont elles-mêmes des albumines, car l'urine des convalescents de la fièvre typhoïde possède un faible pouvoir agglutinant même quand elle ne contient pas de traces d'albumine.

Lieu de formation et de destruction.

Gruber (1) considère les agglutinines comme des dérivés des parties constituantes du corps des bactéries, ce qui a une raison d'être étant donnée leur spécificité. Les produits bactériens doivent ensuite subir des modifications dans l'organisme, ce que Gruber suppose devoir se passer dans les leucocytes; M. Widal (2) accepte cela comme possible, quoiqu'il ait montré ainsi que MM. Achard et Bensaude (3) que les leucocytes, du moins en dehors de l'organisme, ne donnent pas d'agglutinines. Des nouvelles recherches ont fourni d'importantes données.

Selon Pfeiffer et Marx (4), les substances bactéricides

(1) GRUBER. Theorie der Aktiven und passiven Immunität gegen Cholera Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. *Munch. Med. Wochens.*, 1896, 9.

(2) WIDAL et SICARD. Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. *Acad. de Méd.*, 29 septembre 1896.

(3) ACHARD et BENSAUDE. Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et les divers liquides de l'organisme. *Acad. des Sciences*, 28 septembre 1896.

(4) PFEIFFER et MARX. Untersuchungen über die Bildungsstätte der Cholera antikörper. *Deutsch. Med. Wochens.*, 1898, 3.

spécifiques du choléra se trouvent dans la moelle des os, dans les ganglions lymphatiques et apparaissent plus de bonne heure et en plus grande quantité dans la rate où il y en a plus que dans les autres parties de l'organisme.

Wasserman (1) observa également ce fait dans la fièvre typhoïde où Pfeiffer, lui aussi, trouve l'agglutinine plus de bonne heure et plus concentrée dans la rate que dans le sérum sanguin.

Dieudonné (2) prépara des émulsions des divers organes d'un lapin immunisé en triturant dans un mortier un mélange de poudre de verre et d'une quantité déterminée de chaque organe, en y ajoutant une certaine quantité de chlorure de sodium physiologique stérile.

Les émulsions ont été conservées pendant 24 heures dans un endroit frais, pour mieux épuiser les substances. Ses recherches comparatives montrèrent que l'émulsion de la rate agglutinait plus fortement que le sérum sanguin.

Deutsch (3) procède à des expériences analogues, mais il arrive à des résultats bien différents :

« Des organes des animaux immunisés : le foie, les reins, les capsules surrénales ne contiennent que des traces des agglutinines.

« Les organes lymphoïdes (la rate, la moelle des os,

(1) WASSERMANN. Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. *Zeitsch. für Hyg.*, XXII, 2.

(2) DIEUDONNÉ. Experimentelle und Kritische Beiträge zur Kenntnis der Agglutinerenden (paralysierenden) Stoffe der Immunisera. *Habilitationschrift. Würzburg*, 1898, p. 48.

(3) DEUTSCH. Origine des anticorps typhiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, p. 726.

les ganglions) en renferment des quantités variables, sans atteindre la valeur du sérum.

« La splénectomie précédant l'injection immunisante n'empêche pas la formation des agglutinines ; la splénectomie, faite 3-5 jours après l'injection, empêche nettement la formation des agglutinines qui, dans la majorité des cas, n'apparaissent qu'en quantité inférieure à la normale. La rate doit renfermer des produits de provenance microbienne, qui provoquent la formation des agglutinines. L'endroit de transformation des substances agglutinogènes en agglutinines n'a pu être retrouvé par le titrage comparatif des organes et du sérum ; les agglutinines, peut-être aussitôt sécrétées, passent dans le sang, ou bien c'est dans le sang même qu'elles se forment.

« Les poumons peuvent être considérés comme les seuls organes du cobaye, qui possèdent une valeur agglutinante supérieure à celle du sang, mais, comme nous l'avons déjà vu, elle n'est pas spécifique et se trouve aussi dans le poumon des animaux neufs(1). »

Rapports avec les autres substances contenues dans le sérum (substances bactéricides, atténuantes, lyso-gènes) relations, avec l'immunité.

L'interprétation du phénomène de l'agglutination a soulevé de vives controverses.

(1) Voir page 87 les résultats obtenus par MM. Lambotte et Maréchal dans le charbon.

Gruber (1) formula d'après ses études sur l'agglutination, une nouvelle hypothèse sur le mode de production de l'immunité active et passive contre le choléra, la fièvre typhoïde et les processus morbides. Il approche les agglutinines des anticorps et leur fait jouer un rôle de grande importance dans la production de l'immunité. D'après lui, les agglutinines produisent le gonflement des enveloppes des bactéries et leur confèrent ainsi la propriété de s'accoler en grosses masses et de perdre leur mobilité. Ceci a pour but de rendre les bactéries plus accessibles aux alexines qui viennent les tuer. « Les agglutinines sont certainement, dit-il, les déchets des parties constituantes du corps des bactéries, mais ne sont acquises par l'animal immunisé qu'à la suite de modifications. ». Il en ressort qu'il n'y aurait aucune différence essentielle entre l'agglutination et la réaction de Pfeiffer dans l'organisme.

Cette opinion a été vivement combattue par différents auteurs. Pfeiffer (2) par ses expériences, qui depuis furent confirmés par Dieudonné (3) montre que les substances lysogènes qui agissent dans l'organisme animal diffèrent des agents agglutinants qui agissent *in vitro*.

(1) GRUBER. Theorie der Aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und Krankheitsprocesse. *Munch. Med. Wochens*, 1896, 9.

(2) PFEIFFER. Kritische Bemerkungen zu Gruber's Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. *Deuts. Med. Woch.*, 1896, 15.

(3) DIEUDONNÉ. Experimentelle und Kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinirenden (paralysiniren) den Stoffe der Immunisera. *Habilitations-Wursburg*, 1898.

Pfeiffer et Kolle montrèrent, en plus, que le sérum des personnes ayant reçu une injection sous-cutanée de vibrions cholériques, possédait encore 5 mois après le pouvoir agglutinatif du sérum normal, tandis que la réaction de Pfeiffer était obtenue à une dilution de 30 à 100 fois plus faible que normalement (1). Le même fait se produit chez les convalescents de la fièvre typhoïde. Pfeiffer (2) a pu en effet montrer que dans de certaines épreuves, chez ces derniers, l'agglutination *in vitro* manquait après la deuxième ou la quatrième semaine de la convalescence, tandis que le même sérum présentait un très grand pouvoir d'immunité. M. Achard (3) observa aussi que le sang d'un convalescent de fièvre typhoïde qui au 10^e jour d'apyrexie ne présentait pas de réaction agglutinante mais possédait un pouvoir immunisant aussi fort que celui d'un sérum agglutinant de typhique en pleine fièvre. Levy et Gissler (4) en examinant l'action protectrice passive du sérum des typhiques, déterminent qu'elle n'est nullement proportionnelle à la force agglutinante.

Frankel et Otto (5) ont fait des expériences sur le chien : le sang de chien auquel on a fait ingérer du bacille typhique présente un pouvoir agglutinant considé-

(1) PFEIFFER und KOLLE. *Central. für Bak.*, XX, 4-5.

(2) Cité par KOLLE. Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Deutsch. Med. Wochens.*, 1897, 9.

(3) ACHARD. *Soc. méd. des Hôp.*, 9 octobre 1896.

(4) J. LÉVY. Ein Beiträge zur Immunisirung mit Typhusbacillen und Typhus immunität. *Wien. Klin Wochens.*, 1897, 33. — LÉVY et GISSLER. Untersuchugen über Typhusserum. *Münch. Med. Wochens.*, 1897, 50-51.

(5) FRÄNKEL und OTTO. Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. *Münch. Med. Wochens.*, 1897, 39.

nable et un pouvoir immunisant presque nul. Deutsch (1) confirme ces expériences. Forster (2) montre aussi la différence entre les deux substances agglutinantes et bactéricides en chauffant le sérum à 55° pendant une demi-heure : le pouvoir agglutinant reste intact et le pouvoir bactéricide est détruit.

A. Taurelli Salimbeni (3) remarqua que, à l'encontre de la théorie de Gruber, les vibrions du choléra injectés à des animaux fortement immunisés étaient immobilisés et détruits avant d'être agglutinés. En examinant les gouttes suspendues il pense que la réaction n'a pas lieu dans l'organisme et suppose que la présence de l'air est nécessaire.

Plus récemment Trumpp (4) essaye de soutenir la théorie de Gruber par des expériences qui semblent démontrer que les agglutinines exercent une action néfaste sur les bactéries en dehors de l'organisme. Il résulte aussi de ses expériences que le pouvoir bactéricide est, en apparence, proportionnel au pouvoir agglutinant, et il affirme que l'effet nuisible exercé par les agglutinines

(1) DEUTSCH. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899.

(2) FÖSTER. Quantitative Untersuchungen über die agglutinirende und Baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und Reconvallescenten. *Zeitschr. für Hyg.*, 1897, XXIV. Heft 3.

(3) Recherches sur l'immunité dans le choléra. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, 3.

(4) TRUMPP. Die Beziehungen der Agglutination zur Immunität XVI Congr. f. inn. Med. zu Wiesbaden, 1898; Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität. *Arch. für Hyg.*, 1898, Bd XXXIII, Heft 1/2, p. 70-144

sur les bactéries consiste dans le gonflement de leur enveloppe.

Dans un travail très récent, Deutsch (1) procède à des expériences qui lui prouvent « qu'un pouvoir agglutinant élevé correspond toujours à une valeur préventive, forte, mais la valeur élevée préventive ne correspond pas à une forte agglutination. »

Il arrive ainsi à la conclusion que « l'idée de l'unité des corps immunisants et agglutinants doit être définitivement abandonnée. » C'est d'ailleurs l'opinion de la plupart des auteurs.

Cet auteur trouve que l'extrait de poumon possède dans la majorité des cas une valeur agglutinante supérieure au sérum. Mais cette action n'est pas spécifique et paraît être indépendante de l'action des agglutinines du sérum immunisé. Elles se retrouvent facilement dans les poumons des animaux neufs de différentes espèces et agglutinent les divers microbes (typhus, coli, peste, choléra), ainsi que les grains protoplasmiques de provenance cellulaire. Certaines analogies désignent les agglutinines normales comme dérivant des agglutinines pulmonaires.

Le suc de poumon neuf est la première humeur animale connue qui, tout en étant fortement agglutinante, ne renferme pas de corps préventifs (2).

(1) DEUTSCH. Contribution à l'étude de l'origine des anticorps. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, septembre 1899, p. 716.

(2) Voir également page 47 les recherches de M. Arloing sur la tuberculose, et page 81 celles de M. Nicolas dans la diphtérie.

Grünbaum (1) avait remarqué que l'agglutination et la paralysie des mouvements des bactéries ne se faisaient pas en même temps et il attribuait ces deux phénomènes à l'action de deux substances différentes, l'une paralyse, l'autre agglutine. Pour lui la première de ces deux substances lui paraît être la plus importante pour le diagnostic. Dieudonné (2) arrive aux mêmes conclusions.

(1) GRÜNBAUM. Ueber den Gebrauch der agglutinirenden Wirkung von menschlichen Serum für Diagnose des Abdominaltyphus. *Munch. Med. Wochens.*, 1897, 13, p. 331.

(2) DIEUDONNÉ. Experimentelle und Kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinirenden (paralysirenden) Stoffe der Immunisera. *Habilitationschrift. Würzburg*, 1898, p. 16.

III. Mécanisme de l'agglutination.

Le mécanisme de l'agglutination a, lui aussi, donné lieu à plusieurs hypothèses.

Après celles de Gruber et de Bordet vient celle de M. Nicolle (1) qui se basant sur les expériences de Kraus qu'il confirme et les rattachant à l'hypothèse de Gruber dit que l'agglutinine précipite la substance agglutinable des microbes qui se trouve en abondance dans la couche périphérique de ceux-ci quand ils sont jeunes et en bon état et qui, dans les vieilles cultures, peut se diffuser.

Cette couche périphérique, renfermant la substance que l'agglutinine est capable d'atteindre et de précipiter, devient elle-même sensible à l'influence de l'agglutinine ; sous l'action de cette dernière, cette couche externe du microbe « se gonfle, devient apparente et se soude à la couche externe des individus voisins. Notre opinion sur la nature intime du phénomène de l'agglutination se rapproche donc tout à fait de celle émise par M. Gruber et que, seul, M. Roger a défendue après lui. Nous pensons que l'agglutination consiste dans la coagulation et la coalescence des couches externes des mi-

(1) NICOLLE. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mars 1898.

crobes agglutinables sous l'influence du sérum agglutinant (1) ».

Pour M. Dineur (2), l'agglutination serait due à la formation d'une matière adhésive assurant l'adhérence des microbes entre eux. Mais cette matière adhésive se formerait spécialement sur les cils. Aussi cet auteur attribue-t-il à la présence de cils une importance essentielle dans l'agglutination. Celle-ci serait produite par l'adhésion et l'enchevêtrement des cils.

M. Bordet (3) reprend la question et après avoir discuté les théories émises il arrive aux conclusions suivantes :

« I. — Les théories qui expliquent l'agglutination microbienne par le gonflement et la viscosité, soit des membranes, soit des cils, se heurtent à de nombreuses objections et n'expliquent pas tous les phénomènes de l'agglutination. Il en est de même de la théorie qui reconnaît comme cause à l'agglutination la formation d'un précipité au sein du liquide.

II. — L'agglutination peut porter sur des éléments très divers (globules, microbes, caséine). On doit admettre, pour les divers cas de l'agglutination par les sérums, une même explication.

(1) NICOLLE. *Loc. cit.*, p. 191.

(2) DINEUR. Recherches sur le mécanisme de l'agglutination du bacille typhique. *Bul. de l'Académie Royale de Méd. de Belgique*, 1898, p. 652.

(3) J. BORDET. Le mécanisme de l'agglutination. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 249.

III. — On est autorisé à admettre que les agglutinines, en se fixant sur les éléments agglutinables amènent des modifications dans les attractions moléculaires qui unissent ces éléments, soit entre eux, soit avec le liquide ambiant.

Le phénomène total de l'agglutination doit être divisé en deux phases, dont on peut expérimentalement produire la première (période de l'impression par l'agglutination des éléments encore isolés) sans provoquer la seconde (période de l'agglutination proprement dite).

Dans la première phase seulement la nature propre des éléments intervient. Dans la seconde phase, les particules, obéissant à des attractions moléculaires, peuvent présenter dans leur agglutination des particularités qu'on retrouve dans l'agrégation de particules minérales.

IV. — Les phénomènes d'agglutination se rapprochent intimement des phénomènes de coagulation.

V. — On peut provoquer des phénomènes de vraie agglutination dans des liquides limpides où les particules sont extrêmement divisées.

VI. — On peut comparer, au point de vue des propriétés coagulantes et dissolvantes, les sérums actifs et les sucs digestifs. On est amené à prévoir que l'immunité apparaîtra de plus en plus, même au point de vue chimique comme un cas particulier de la physiologie de la digestion.

VII. — Suivant une conclusion déjà formée dans un article précédent à propos des sérums antihématiques, la production, par les organismes en cours de vaccina-

tion, de substances nocives pour les microbes, ne doit pas être interprétée dans un sens téléologique. Ce n'est pas dans le but de se défendre que l'organisme élabore ces substances nocives. Il met simplement en jeu contre les microbes de capacités fonctionnelles préexistantes, aptes aussi à s'exercer, le cas échéant, vis-à-vis d'éléments non dangereux, tels que les globules rouges, la caséine du lait. Les propriétés spéciales des sérums des vaccinés existent en germe dans les sérums neufs. Ceci paraît devoir concerner aussi le caractère que présentent les sérums des vaccinés, d'être spécifiques ».

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° *Fièvre typhoïde*. — Le temps n'a fait que confirmer dans une très large mesure les espérances que l'on avait fondées sur l'emploi de la méthode du sérodiagnostic.

Il faut cependant remarquer que l'expérience a montré qu'il convient d'attacher une importance majeure à la question des titrages.

La valeur de cette méthode de diagnostic de la fièvre typhoïde n'a pas trouvé de contestation. Les cas où l'on obtient une réaction négative persistante pendant la maladie sont très peu nombreux et ceux où la réaction, recherchée au cours d'autres maladies, a été trouvée positive, sont très rares, et n'atteignent jamais une forte puissance agglutinative (2 fois elle a été trouvée à 1/50 et une seule fois à 1/60).

Chez l'enfant la valeur du sérodiagnostic s'accroît de plus en plus et on arrive grâce à lui à séparer nettement les catarrhes intestinaux fébriles des formes atténuées de fièvre typhoïde dont les limites sont si vagues.

La méthode du sérodiagnostic a fait preuve de son incontestable utilité dans les formes anormales de la fièvre

typhoïde et dans les suites de couches où bien souvent on n'a pu établir de diagnostic d'avec l'infection utérine que par son aide.

2° *Tuberculose*. — La séro-réaction dans la tuberculose vient ajouter aux symptômes de cette maladie un signe d'une très grande sensibilité. Son emploi est surtout de grande valeur dans le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire au début où il fournit avec rapidité un excellent élément d'information.

Le sérodiagnostic vient aussi aider l'étude de la pathogénie de la maladie. En effet, grâce à lui on peut voir que la tuberculose est bien souvent supportée par des individus bien portants en apparence et qu'elle est bien plus fréquente qu'on ne saurait le penser.

D'autre part, son emploi méthodique fait parfois découvrir des tuberculoses latentes qu'on jugeait tellement improbables qu'elles n'avaient pas même été recherchées.

3° *Fièvre de Malte*. — Dans cette maladie le sérodiagnostic a acquis une très haute valeur car la réaction n'a jamais manqué dans aucun cas et sa spécificité est très grande, le taux moyen de dilution étant beaucoup plus fort que tous les autres sérodiagnostics, même que celui de la fièvre typhoïde.

Il a permis de reconnaître exactement la distribution géographique de cette maladie et, par son emploi méthodique sur les personnes arrivant des pays où la maladie règne à l'état endémique, on peut rattacher à leur véritable cause des rhumatismes, des orchites et des œdèmes dont l'origine était souvent méconnue.

4° *Fièvre jaune*. — Le sérodiagnostic de la fièvre jaune

semble devoir donner de fort bons résultats dans la pratique.

On conçoit aisément l'avantage que l'on peut tirer d'un élément de diagnostic précoce aussi sensible au point de vue des quarantaines. En effet, il suffirait à lui seul, dans les ports de mer, à éviter les épidémies.

5° *Infections par le pneumocoque.* — La valeur de la séro-réaction dans les infections par le pneumocoque est incontestable, mais l'application de la méthode n'est pas aussi simple que dans la fièvre typhoïde et bien qu'elle puisse rendre service dans les cas cliniques difficiles elle demeure surtout, en raison de la délicatesse de sa technique, un procédé de laboratoire.

6° *Choléra.* — Les engageants débuts des premiers expérimentateurs n'ont pas été suivis par d'autres travaux et le sérodiagnostic du choléra n'est pas suffisamment étudié pour qu'on puisse en tirer une conclusion.

Toutefois, il est certain qu'il est doué d'une grande sensibilité comme moyen de différenciation des diverses espèces microbiennes et il y a lieu d'espérer que cette méthode pourra être substituée avec avantage à l'examen bactériologique des selles des malades pour déterminer promptement la nature d'une épidémie suspecte.

7° *Morve.* — Le sérum de cheval morveux agglutine plus fortement que le sérum normal du cheval ou les sérums de cheval fébricitant, antidiphtériques, antistreptococciques et on peut se servir de cette augmentation du pouvoir agglutinant pour le diagnostic clinique de la morve en n'employant que des dilutions élevées.

Si la séro-réaction ne saurait être comparée à la mal-

léine comme moyen de diagnostic précoce, elle pourrait cependant être utile comme épreuve de confirmation et serait particulièrement applicable à la morve aiguë où la réaction à la malléine reste parfois masquée ou ne se fait pas du tout.

8° *Maladie de Picton*. — On a obtenu de bons résultats avec l'emploi de la méthode du sérodiagnostic dans cette maladie.

9° *Infections coli-bacillaires*. — Les résultats obtenus par la séro-réaction dans les infections coli-bacillaires ne sont pas concordants. Toutefois il y a lieu d'espérer que grâce à elle on pourra grouper les infections intestinales des jeunes enfants dont la classification est si difficile.

10° Pour la *Diphtérie*, la *Psittacose* et le *Charbon* on ne peut pas utiliser la méthode du sérodiagnostic, du moins par les procédés actuellement employés.

Des récentes recherches confirment l'opinion déjà émise précédemment par plusieurs auteurs, que la propriété agglutinante paraît indépendante des autres propriétés que possède le sérum des organismes infectés (propriétés bactéricide et antitoxique). Elle est aussi différente de la propriété lysogène (capable de transformer les bacilles en granules).

En effet, le suc extrait du poumon du cobaye présente à haute dose des agglutinines et ne contient aucun autre corps préventif.

La nature de la substance agglutinante demeure inconnue. Ses propriétés seules ont été bien étudiées.

En dehors des inoculations on est parvenu à produire expérimentalement la substance agglutinante dans le sérum des animaux par l'ingestion.

Le mécanisme de l'agglutination est encore discuté mais paraît cependant dû à ce que les agglutinines, en se fixant sur les éléments agglutinables, amènent des modifications dans les attractions moléculaires qui unissent ces éléments, soit entre eux, soit avec le liquide ambiant (Bordet).

Le lieu de formation et de destruction des substances agglutinantes dans l'organisme n'a pas pu être déterminé.

L'étude de la distribution de la substance agglutinante dans l'organisme montre que c'est toujours dans le sang qu'elle se trouve en plus grande quantité.

VU ET APPROUVÉ :

Le Président de Thèse,
DEBOVE.

Vu :

Le Doyen,
P. BROUARDEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE (1)

1° Technique.

1. ARSAMASSKOFF (G.-E.). — Bolnitschnaja. *Gazeta Bolkina*. Saint-Pétersbourg, 1897.
2. BABUCKE (E.). — Ein apparat zur Blutentnahme bei Typhus Kranken Zwecks anstellung der Widal'schen Reaction. *Centralblatt für Bakt., etc.* Yena, 1898, XXIII, 1092-1094.
3. BLOCK. — Technique in serum diagnosis. *Brit. medical Journal*. Londres, 1897, n° 1929, p. 1777-1778.
4. FARLAND. — *New-York med. Journal*, 25 septembre 1897.
5. GALLIOT. — La technique de l'épreuve de Widal et la séro-réaction retardée. *Thèse*, Paris, 1898.
6. GEHRMANN (A.). — The results of Widal's test in the diagnosis of typhoid fever from dried blood specimens. *Chicago med. Recorder*, 1898, XV, 309-317 et *Journal Am. med. Ass. Chicago*, 1898, XXXI, 1110-1112.
7. GUILLEMIN (H.). — Moyen de recueillir le sang pour le séro-diagnostic de Widal. *Revue de méd. et de chir. de la Province*. La Rochelle, 1899, 2^e s., IV, 15 mars, n° 3, 61-62.

(1) Nous groupons dans cette Bibliographie les travaux parus après le mois de juillet 1897. Pour les travaux antérieurs à cette date, consulter la thèse de M. Bensaude. Paris, 24 juillet 1897. Carré et Naud.

8. JOHNSTON (W.) and DD. Mc TAGGARD. — The condition of test cultures especially as regards titration favourable to clear serum reactions by the dried blood method. *Brit. med. Journal*. Londres, 1898, I, 360.
9. JOHNSTON and C.-W. THOMAS. — A quantitative method of serum diagnosis by means of dried blood. *Brit. med. Journal*. Londres, 1898, I, 359.
10. PAMART. — A propos de la séro-réaction de Widal, quelques points techniques. *Bulletin méd. de l'Algérie*. Alger, 1899, X, 10 avril, n° 4, 121-124.
11. PFAUNDLER. — Eine handliche Methode zur Messung der Agglutinativen Fähigkeit des Blutes Kranker. *Wien. klin. Wochensch.*, 1898, 21.
12. TANFILYEFF (J.-B.). — Sur l'application au sérodiagnostic de la fièvre typhoïde par la méthode de Widal en l'absence des bonnes conditions de laboratoire. *Vrach*. Saint-Petersbourg, 1898, XIX, 68-71.
13. THOMAS (J.-B.). — J^r Notes on the Widal serum reaction and on the method of Hiss. *Med. News*. New-York, 1898, LXXII, 388-390. Discussion, 414.
14. VIVALDI (M.). — La reazione de Widal col sangue essicato. *Riforma medica*. Naples, 1898, XIX, pl. I, 712-714.
15. WILSON (L.-B.). — Elements of error in interpreting the Widal reaction in typhoid fever. *Northwest Lancet*. St. Paul, 1898, XVIII, 286-289.
16. WRIGHT (A.-H.). — A further note on the technique of serum diagnosis. *Brit. med. Journal*. Londres, 1898, I, 355-357.

2° Fièvre typhoïde.

17. ARTAUD et BARYON. — Fièvre typhoïde mortelle, sérodiagnostic négatif. *Presse méd*. Paris, 1898, I, 106-108.
18. BARBER. — The comparative value of the diazoreaction and

- the blood-serum test in the diagnosis of typhoid fever. *New-York med. Journal*, 1898, LXVII, 533-536.
19. BETTENCOURT (N.-A.). — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Dissert. Inaugurale*. Lisbonne, juillet, 1898.
 20. BERTIN. — Étude sur une épidémie observée à l'École normale de la Villa Maria. Fièvre typhoïde ou influenza ; sérodiagnostic. *Gazette méd. de Nantes*, 1897-1898, XVI, p. 86. Discussion, p. 100.
 21. RIBERSTEIN (M.). — Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. *Dissert. Inaugurale*. Breslau, mai 1898, et *Zeitschrift für Hygiene*, etc. Bd. XXVII, 1898, Heft 3, p. 347-374.
 22. BLACKBURN (A.-E.). — Observations concerning the Widal test. *Medical News*. New-York, 1898, LXXII, p. 589.
 23. BORMANS (A.). — De l'absence de la réaction agglutinante dans un cas mortel de fièvre typhoïde. *Presse médicale*. Paris, 1898, II, p. 226.
 24. BOYER. — *British medical Association Montreal* (Canada), 31 août et 4 septembre 1897.
 25. BROWN. — Widal's reaction in the tropics. *Lancet*, 23 octobre 1897, p. 1036.
 26. — Widal's reaction in natives of India. *Brit. med. Journal*. Londres, 1898, I, 648.
 27. BUNCE (P.-D.). — The new Widal reaction for typhoid fever, with report of cases. *Proc. Connect. M. Soc. Bridgeport*, 1898, CVI, p. 188-194.
 28. CASTER. — On the typhoid serum reaction in doubtful cases of fever. *Liverpool medical and Sir. Journal*, 1898, XVIII, p. 132-135.
 29. CASSOUTE. — Fièvre typhoïde chez un enfant de deux mois ; sérodiagnostic et autopsie. *Bulletin médical*. Paris, 1898, XII, p. 943.
 30. CATRIN. — Fièvre typhoïde ou tuberculose aiguë (sérodiagnostic et séro-pronostic lointains). *Médecine moderne*. Paris, 1898, IX, 13.

31. CHALMERS (A.-K.). — Note on the use of Widal's test in the investigation of outbreaks of enteric fever. *Pub. Heath.* Londres, 1898-1899, XI, p. 356.
32. CHRISTOVICH (N.-J.). — Sur l'agglutination dans la réaction de la fièvre typhoïde. *Bolnitsch Gazeta Botkina.* Saint-Pétersbourg, 1897, VIII, p. 1993-2000.
33. COLVILLE et DONNAN. — 100 cas de fièvre typhoïde avec séro-diagnostic. *Brit. med. Journal.* Londres, 16 oct. 1897.
34. COMINOTTI. — Sulla serodiagnosi del tifo abdominale. *Riv. ven. di Sc. med.* Venise, 1898, XXVIII, p. 230-235.
35. COURMONT. — La courbe d'agglutination dans la fièvre typhoïde. *Revue de méd.*, octobre 1897.
36. — *Presse médicale*, 1898, n° 2, p. 5-6.
37. — Des rapports du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques avec les autres propriétés acquises par ce sérum au cours de la maladie. *Arch. internat. de pharmacodynamie*, t. IV, 1898, n. 1-2.
38. DA COSTA. — *New-York med. Journal*, 21 août 1897.
39. — The value of Widal test for typhoid fever. *Coll. and Clin. Rec. Philadelphie*, 1898, XIX, p. 171.
40. CURSCHMANN. — Der Unterleibstyphus. Wien, 1898 (NOTUNAGEL, specielle Pathologie und Therapie). Alfred Hölder, éd., p. 402-417.
41. DAUCHEZ (H.). — Entérite muco-membraneuse avec lithiasse intestinale; fièvre typhoïde intercurrente; hémorragies profuses, double vérification par le séro-diagnostic. *France médicale.* Paris, 1898, XLV, 2-4.
42. DAVIES. — *Royal medical and chirurgial Society*, 23 novembre 1897.
43. DINEUR. — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde envisagé au point de vue de sa valeur séméiologique. *Archives méd. belges.* Bruxelles, 1898, 4^e s., XI, 5-61, 2 ch.
44. DOMBROVSKY. — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Revue médicale de l'hôpital militaire d'Ouïazdow*, 1899, XII, 1-2.

45. DURHAM. — *Royal medical and chirurgical Society*. Londres, 1898, 11 janvier.
46. EPIFANOFF. — Sur l'agglutination dans la fièvre typhoïde. *Bolnitsch Gaz. Botkina*. Saint-Petersbourg, 1898, IX, 51-58.
47. D'ESPINE et H. MALLET. — Note sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après la méthode de Vidal. *Revue méd. de la Suisse rom.* Genève, 1898, XXIII, 113-122.
48. ESCHNER (A.-A.). — Typhoid fever with relapse; serum reaction wanting in the primary attack. *Phil. med. Journ.*, 1898, I, 210.
49. FERRÉ, ANTONY et BUARD. — Les résultats du sérodiagnostic de 110 cas de fièvre typhoïde. *Gazette hebdom. de la Soc. méd. de Bordeaux*, 1898, XIX, 41.
50. FLEXNER et HARRIS. — *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, décembre 1897.
51. FONTANA. — Diagnostic différentiel entre les infections gastro-catarrhales et la fièvre typhoïde par l'épreuve de Vidal. *Gazz. degli osped. e delle clin.*, 1897, n° 139.
52. FÖRSTER. — Quantitative Untersuchugen über die agglutini-rende und bakteride Wirkung des Blutserums von Typhus-Kranken und Reconvalescenten. *Zeitsch. f. Hyg.*, 1897, XXIV, Heft 3.
53. FÜRBRINGER. — Abdominaltyphus. *Encyclopädische Jahrbücher von EULENBURG*. Urban und Schwarzenberg. Berlin-Wien, 1898.
54. VON GERLOCZY. — Ueber den diagnostischen Wers der Widal'schen Reaction bei Typhus abdominalis. *Wiener med. Presse*, 1897, 49.
55. GOSSAGE. — Serumdianosis of typhoid fever West London. *Med. Journ.*, oct. 1897.
56. GREENE (C.-L.). — The differential diagnosis of typhoid fever with especial reference to the diazoreaction and the agglutination test of Vidal. *Internat. Clin. Philad.*, 1898, 7^e s., IV, 168-179.

57. GRIFFON et LANDOUZY. — *Société de biol.*, 5 novembre 1897.
58. GRINSSINGER (J.-W.) and CAMPBELL (O.-C.). — Report of cases tested for the Widal reaction at St Joseph's Hospital. *Univer. med. Mag. Philadelphie*, 1898-1899, XI, 188-195.
59. GRÜNBAUM (A.-S.). — Widal's reaction. *British med. J.* London, 1898, n° 1932, p. 118.
60. GUNDI. — *Medicinische Gesellschaft* zu Bologna, 17 déc. 1897.
61. VAN G. HOUTUN. — De serum-diagnostik van Widal en haar teepassing in het Rotterdamsche ziekenhuis. *Nederl. Tijdschr. V. Geneesk. Amst.*, 1898, 2 R., XXXIX, d. 2, 840-847.
62. HOKE (M.). — The serum diagnosis of typhoid fever. *Atlanta M. et S. Journ.*, 1898, n. s., XV, 440-444.
63. JEPIFANOW. — Sur l'agglutination dans la fièvre typhoïde. *Polnitsch. Gaz. Botkina*, 1898, n° 2.
64. KER (C.-B.). — The serum diagnosis of enteric fever Scot. *Med. et S. J. Edimbourg*, 1898, II, 5-15.
65. KRAUS (J.). — Ueber die Gruber-Widal'sche serodiagnostik zur Erkennung des Typhus abdominalis. *Dissert. Inaugurale*, mars 1899. Würzburg.
66. LEPAGE. — Du diagnostic de la fièvre typhoïde pendant les suites de couches. *Gazette de méd. et de chir.*, 25 février 1900.
67. VON LEUBE. — Ueber die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik zur Erkennung des Typhus abdominalis. *Sitzungs-Berichte der Physikalisch-medicinischen Gesellsch. z. Würzburg*, 1898, n° 1, IV.
68. MAC CLELLAND (V.-C.) and J.-L.-T. ISBISTER. — Observations and notes on the Widal's reaction. *Austral. M. Gaz. Sydney*, 1898, XVII, 331-333.
69. MAC LEAN (H.-S.). — Microscopical diagnosis of typhoid fever. *Maryland M. Jour. Balt.*, 1898, XXXIX, 849-851.

70. MAC LEAN (H.-S.). — *Virginia M. Semi-mouth, Richmond*, 1898-9, III, 340.
71. MAC WEENEY (E.-J.). — Widal's method of typhoid diagnosis. *Tr. Roy. Acad. M. Ireland*. Dublin, 1897, XV, 62-66.
72. — Serum diagnosis of typhoid fever. *Brit. med. Journ.* Londres, 1898, I, 1266.
73. MARAGLIANO. — *Académie de méd. de Gènes*, 13 déc. 1897.
74. MEINECKE. — *Biol. Abteilung des ärztl. Vereins zu Hamburg*, 22 février 1898.
75. MERVINS. — Die Serumprobe bei Abdominal typhus und ihre Bedeutung vom sanitätspolizeilichen Standpunkt. *Preuss. Med. Beaten Ver Off. Ber.* Berlin, 1898, XX, 35 44.
76. MOSSÉ. — *Société méd. des hôpitaux*, 2 janvier 1899.
77. MUSSER. — *Münch. med. Wochenschr.*, 1897, 43.
78. MUSSER et SWAN. — Clinical report of serum diagnosis in typhoid fever. *Brit. med. Journ.*, 1897, 18 décembre.
79. MYLKS (G.-W.). — Widal's reaction in typhoid fever. *Kingston med. Quart.*, 1897-8, II, 134-137.
80. NACHOD. — Ueber die Widal'sche serodiagnostische Methode und den Typhus abdominalis in Kindersalter. *Prag. med. Wochenschr.*, 1897, 48.
81. OLIMPIO-COZZOLINO. — Sur la valeur du sérodiagnostic dans le typhus abdominal des enfants. *J. de clin. et therap. infantil.* Paris, 1899, 20 avril, n° 16, 247-249.
82. PELON (H.). — Sérodiagnostic négatif dans un cas de fièvre typhoïde mortelle. *Gaz. des Hôp.* Paris, 1898, LXXI, 837-839.
83. PÉCHÈRE. — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *Thèse de doctorat*, 1897-1898, Bruxelles.
84. REISSNER. — Ein Beitrag zur Würdigung der Gruber-Widal'schen Serum-Diagnose des Abdominaltyphus. *Dissert. Inau.* Leipzig, 1898.
85. REILLY (J.-H.). — Bacteriological diagnosis of typhoid fever. *Med. Rec. New-York*. 1898, LIII, 935-937.

86. ROEMHELD. — Abdominaltyphus in verschiedenen Altersperioden der Rinder. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1898, XLVIII.
87. ROKITSKI (V.). — Erreurs de diagnostic dues à la réaction de Widal. *Bolnitsch gaz. Botkina*. Saint-Petersbourg, 1898, IX, 672-677.
88. SCHOLTZ. — Beiträge zur serodiagnostik der Abdominaltyphus. *Hyg. Rundsch.* Berlin, 1898, n° 9, p. 417-423.
89. SCHAW. — *Lancet*, 28 août 1897.
90. SKLOVER. — Beiträge zur Serodiagnostik des Typhus Abdominalis. Leipzig, 1897. *Dissert. Inaug.*
91. STAEBLIN. — Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. *Crspdzbl. f. Schweiz. Aerzte*, 1898, nos 6, 7, p. 161-170, 201-209.
92. STERN (R.). — Ueber die Serodiagnostik des Abdominaltyphus. *Allg. med. Central-ztg.* Berlin, 1898, LXVII, 589-591.
93. TARCHETTI (C.). — Contributo allo studio della serodiagnosi n'ell'infezione tifoide. *Gazz. degli osp.* Milan, 1898, XIX, 1411-1414.
94. THAYER (W.-S.). — An exhibition of specimens, Widal test not positive; autopsy not confirm diagnosis. *Maryland M. Jour. Balt.*, 1897-1898, XXVIII, 348-350.
95. THOMPSON. — The clinical value of the Widal test for enteric fever. *Med. News. New-York*, 1897, octobre.
96. — *British Medical Associ.* Montréal, 31 août et 4 sept. 1897.
97. WEAVER (G.-H.). — A contribution to the subject of the serum test in the diagnosis of typhoid fever. *Med. News. New-York*, 1898, LXXIII, 745-749.
98. WELCH. — *Journ. of the medi. association*, 14 août 1897.
99. WESBROOK (F.-F.) and L.-B. WILSON. — The serum diagnosis of typhoid fever from the public health laboratory point of view. *Pilad. M. J.*, 1898, I, 549-553.
100. WILLONGHBY (E.-F.). — Widal's test. *Therapist.* Londres, 1898, VIII, 157.

101. WIDAL. — Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. *XII^e congrès int. de méd. de Moscou*, 19-26 août 1897.
102. — The serum diagnosis of typhoid fever. *Brit. med. J.*, 18 déc. 1897.
103. WIERTZ. — Resultate der Widal'schen Serodiagnostik in der med. klinik zu Bonn. *Dissert. Inaug.* Bonn, 1897.
104. WILSON et WESBROOK. — Preliminary report on the serum diagnosis of typhoid fever in an epidemic during which typhoid bacillus was isolated from the public water supply. *Brit. med. J.* Londres, 1897, 18 décembre.
105. WOSDRUFF (E.). — The form of typhoid fever called mountain fever. Widal test; afebrile cases. *J. Amer. Med. Ass. Chicago*, 1898, XXX, 753-765.

3^o Sérodiagnostic du bacille typhique.

106. BECO (L.). — Recherches sur la valeur de l'agglutination par la formaline et le sérum des typhisés en tant que moyen de diagnostic entre le bacillus typhosus et le coli-bacille. *Bullet. Acad. Royale de Méd. de Belg.* Bruxelles, 1898, n^o 4, p. 391-406.
107. — L'agglutination par le sérum antityphique comme moyen de diagnostic entre le bacille d'Eberth et les races coliformes. *Centralbl. f. Bakt., etc.* Jena, 1899, 31 juillet, XXVI, n^{os} 4-5.
108. BRENGUES. — Contribution à l'étude de l'agglutination du bacille d'Eberth par les substances chimiques. *Thèse*, Bordeaux, 1899.
109. CHRISTOPHERS (S.-R.). — Normal serum in relation to the diagnosis of typhoid bacillus. *Brit. Med. J.* Londres, 1898, II, 599.
110. PFAUARDLER (M.). — Ueber Gruppenagglutination und über das Verhalten des Bacterium coli bei typhus. *Münch. m. Wochenschr.*, 1899, XLVI, 11 avril, n^o 15, 472-475.

111. PUPPO (E.) et V. OTTONI. — Sull'agglutinazione come mezzo diagnostico del bacillo tifico. *Ann. de ig. sper.* Roma, 1898, n. s. VIII, 145-154.
112. — . Suppl. al *Policlin. Roma*, 1897-1898, IV, 287.
113. RENIEZ. — Contribution à l'étude du phénomène de l'agglutination présenté par le bacille d'Eberth et le bactérium coli en présence du sérum. *Thèse*, Lille, 1897-1898.

Tuberculose.

114. ARLOING. — *Congrès de méd. interne*, 1898, 13 avril.
115. — . *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 9 mai 1898, p. 1321.
116. — . *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 16 mai 1898, p. 1399.
117. — . *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 31 mai 1898, p. 1558.
118. — . *C. R. de la Soc. de biol.*, 29 juillet, 1899, p. 751.
119. ARLOING et COURMONT. — *Gaz. des hôp.*, 1898, LXXI, p. 1032.
120. COURMONT (P.). — *C. R. de la Soc. de biol.*, 1898, p. 605.
121. DUBARD. — *C. R. et Mém. de la Soc. de biol.*, 30 avril 1898.
122. FERRAN. — Sur les aptitudes saprophytes du bacille de la tuberculose et de ses affinités avec le bacille du typhus et le bacille commun du gros intestin. *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1897, CXXV.
123. MONGOUR et BUARD. — Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose. *C. R. et Mém. de la Soc. de biol.*, 10 décembre 1898, p. 1142.
124. — . Sur l'agglutination du bacille tuberculeux, 1^{er} juillet 1899 *C. R. de la Soc. de biol.*, p. 564.
125. MONGOUR et BUARD. — Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose pulmonaire, 1899. *Société de Biol.*, p. 656.

126. ROTHANEL. — De l'agglutination du bacille de la tuberculose pulmonaire étudiée plus spécialement chez les tuberculeux cachectiques. *Thèse*, Bordeaux, 1898.

Pseudo-tuberculose.

127. LEDOUX-LEBARD. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 909-915.

Fièvre de Malte.

128. ALBRIDGE. — Report of health Departament of Malta, 1898. *The Lancet*, 21 mai 1898.
129. BIRT et LAMB. — *The Lancet*, 1899, 9 septembre.
130. BRUCE. — Practitioner, septembre 1897 et avril 1898. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, vol. VII, p. 289.
131. DURHAM. — *Journal of Pathology and Bacteriology*. Décembre 1898.
132. ELKINGTON. — Reports of the Sanitary Officer of Gibraltar, 1897 et 1898.
133. GIPPS. — *Transactions of the Epidemiological Society of London*, vol. IX, p. 76.
134. GORDON. — *The Lancet*, 11 mars 1899, p. 688.
135. HUGHES. — *Mediterranean, Malta or Undulant, fever*, 1897.
136. KRETZ. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1897, n° 49.
137. MUSSER et SAILER. — *Pathological Society of Philadelphia*, 1^{er} février 1899.
138. WRIGHT. — *The Lancet*, 6 mars 1897, p. 656.
139. — et SEMPLE. — *Brit. Med. Journal*, 15 mai 1897.
140. — et SMITH. — *Brit. Med. Journal*, 10 avril 1897.

Fièvre jaune.

141. ARCHINARD et R.-S. WOODSON. — Serum diagnosis of yellow fever.

142. NEW ORLÉANS. — *Med. and Sir. Journal*, 1897-1898, I, p. 455-470.
143. HOUELBURG (W.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 515.
144. LERCH. — A typical case of Yellow fever illustrating the value of Widal's reaction with bacillus icteroides. *J. Amer. Med. Assoc.*, 26 février 1898.
145. SANARELLI (J.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 433 et 753.
146. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1898, p. 348.

Infections par le pneumocoque.

147. GRIFFON. — L'agglutination du pneumocoque. *Thèse*, Paris, 1900, Steinhel.

Choléra.

148. BOSSAERT (J.). — Étude sur l'agglutination comparée du vibron cholérique et des microbes voisins par le sérum spécifique et par les substances chimiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 857.
149. PFEIFFER et MARX. Die Bildungstätte des Choleraschutzstoffes. *Zeit. f. Hyg.*, 21 avril 1898, p. 275.

Morve.

150. BOURGES et MÉRY. — Recherches sur le sérodiagnostic de la morve. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1898, p. 165.

Maladie de Picton.

151. WYATT JOHNSTON et E.-W. HAMMOND. — On serum reaction with bacteria other than the usual pathogenic forms. *Brit. Med. Journal*, 1898, I, p. 360.

Infections par le coli-bacille.

152. LESAGE. — Sérodiagnostic des diarrhées infantiles. *Soc. de Biol.*, 1897, 16 octobre.
153. NOBECOURT — Recherches sur la pathogénie des infections gastro-intestinales des jeunes enfants. *Thèse*, Paris, 18 mai 1899, Steinhel.
154. PFAUNDLER. — Zur Serodiagnostik im Kindersalter. *Jahrbuch für Kinderheilkunde und Physische Erziehung*, Leipzig, 1899. L. Heft 3, p. 298.

Diphtérie.

155. NICOLAS (J.). — L'agglutination du bacille de Lœffler par le sérum antidiphtérique est-elle constante? *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, p. 627.
156. — Sur la constance de l'aptitude ou de l'inaptitude de certains échantillons du bacille de Lœffler à se laisser agglutiner par divers sérums antidiphtériques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, p. 1001.
157. — Des rapports de l'agglutinabilité de divers échantillons du bacille de Lœffler avec leur virulence et avec le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique à leur égard. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1898, p. 1128.
158. NICOLLE. — Étude de la substance agglutinée. *An. de l'Inst. Pasteur*, 1898, 1^{er} mars, p. 186.

Infections par le bacille de Nocard.

159. NICOLLE (Ch.). — *Société de Biologie*, séance du 24 décembre 1898, p. 1171.
160. SICARD. — Épidémie de psittacose. Recherches bactériologiques. *Société de Biologie*, séance du 31 juillet 1897, p. 845.

SANTOS.

9.

Charbon.

161. LAMBOTTE et MARÉCHAL. — *Annales de l'Institut Pasteur*, août 1899, p. 637.

Tétanos.

162. COURMONT (J.). — De l'agglutination du bacille de Nicolaïer par le sang d'animaux normaux, tétaniques ou immunisés. *Congrès de Nantes*, août 1898, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, p. 1107.
163. — *Archives de médecine expérimentale*, janv. 1899.
164. — *Société de Biologie*, 4 mars 1898, p. 163.
165. JULLIEN. — *Thèse*, Lyon, 1898-99.

Bacille pyocyanique.

166. GHÉORGHIEWSKY. — Mécanisme de l'immunité vis-à-vis du bacille pyocyanique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 303.

Étude de la substance agglutinante.

167. BORDET. — Mécanisme de l'agglutination. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 225.
168. — Agglutination et dissolution des globules rouges. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, p. 273.
169. BRACKEN (H.-M.). — Suggestions drawn from the serum reaction in typhoid fever. *Phil. M. J.*, 1898, I, p. 77-79.
170. COURMONT (P.). — Des rapports du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques avec les autres propriétés acquises par ce sérum au cours de la maladie. *Arch. intern. de Pharmacologie*, Gand et Paris, 1897-1898, IV, 1-37.

171. COURMONT (P.). — Nouvelles observations de courbes agglutinantes chez les typhiques: application au séro-pronostic. *Presse médicale*, Paris, 1898, I, 8-11.
172. CAUTACUZÈNE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, avril.
173. CASTAIGNE. — Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant. *Société de Biologie*, 5 novembre 1897.
174. CATTERMOLE. — Discussion on the agglutining or sedimenting properties of serums in their relation to immunity. *Brit. med. Journ.*, 1898, n° 1966, p. 588-593.
175. DEUTSCH. — Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, p. 689.
176. DIEUDONNÉ. — Experimentelle und Kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinirenden (paralysinirenden) Stoffe der Immunisera. *Habilitationsschrift*, Würzburg, 1898.
177. DINEUR (E.). — Recherches sur le mécanisme de l'agglutination du bacille typhique. *Bull. de l'Acad. royale de Belgique*, Bruxelles, 1898, 4 s. XII, 653-674.
178. EDEM (Van). — Over de plaats van ontstaan der agglutinerenden stoffen. *Nederl. Tijdschr. v. geneesk.*, 1898, Amsterdam, n° 10, p. 337-351.
179. FRANKEL et OTTO. — Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinations wirkung der Typhusserums. *Munch. med. Wochenschr.*, 1897, 39.
180. GARCIA RIJO (R.). — Estudio clinico y experimental sobre el suerodiagnostics de la fiebre tifoidea a la clinica corriente. *An. r. Ac. de ci. med. de la Habana*, 1897-98, XXXIV, 246-266.
181. GENGOU (O.). — Étude sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, p. 642.
182. GUNDI (A.). Contributo clinico sperimentale allo studio della siero-diagnosinella febbre tifoide. *Clin. med. Italiana*, Milan, 1898, XXXVII, p. 69-89.
183. GRUBER (Max.). — Zur Theorie der Agglutination *Münche. med. Wochenschr.*, 1899, XLVI, 10 octobre, 1329-1332.

184. HOUL (J.). — Ueber das Verhalten des Typhus-bacillus gegen emigé chemische substanzen und Nährsubstrate mit Rücksicht auf die Grüber, Pfeifer, Widal'sche Reaction. *Wien. klin. Rundschau*, 1898, XIII, 38.
185. KASEL (A.). — Beiträge zur Lehre der Grüber Widal'schen serodiagnose des Unterleibstyphus. Wuzburg, 1899, Stahel.
186. KRAUS (R.). — Ein Beitrag zur Kenntniss des Mechanismus der Agglutination. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1899, XII, 1-4.
187. — Ueber Agglutination. *Wien. klin. Wochenschr.* 1899, 2 février, n° 5, 95.
188. — Recherches sur la formation de filaments dans la réaction de l'agglutination. *Wien. klin. Woch.*, 1899, 20 juillet.
189. KRAUS et SENG. — Ein Beitrag zur Kenntniss des Mechanismus der agglutination. *W. klin. Wochen.*, 1899, n° 1.
190. KRIWOSCHEN et FURMANN. — Die diagnostische Bedeutung der Widal'schen Reaction und ihre biologische Seite. *Wratsch.*, 1898, n° 11-13.
191. LEVY et GISSLER. — Untersuchungen über Typhusserum. *Münch. med. Wochen.*, 1897, 50 et 51.
192. MALVOZ. — Recherches sur l'agglutination du bacillus typhosus par les substances chimiques. *Ann. de l'Institut. Pasteur*, 1897, p. 582.
193. — Sur la présence d'agglutinines spécifiques dans les cultures microbiennes. *Ann. Inst. Past.*, 1899, août.
194. MANN. — Beiträge zur Lehre von der Grüber-Widal'schen serumdiagnose des Unterleibstyphus. *Munch med. Wochen.*, 1899, XLVI, n° 18, 2 mai.
195. — Beiträge zur Frage der specifischen Wirkung der Immunisera. *Archiv. für Hygiene*, 1899.
196. MOSSÉ. — *Soc. méd. des hôpitaux*, 1899, 2 janvier.
197. MOSSÉ et H. FRENKEL. — Transmission du pouvoir agglutinant typhoïdique à travers le placenta. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1899, 3 s. XVI, 49-56.

198. MOSSÉ et H. FRENKEL — *Médecine moderne*, 1899, X, 9-11.
199. NICOLLE. — La réaction agglutinante dans les cultures filtrées. *Société de Biologie*, 1898, 10 s. V, 477-479.
200. — Recherches sur la substance agglutinée. *Annales Inst. Pasteur*, 1898, n° 3, p. 161-191.
201. PLANCHU et GALLAVARDIN. — Deux cas de fièvre typhoïde de la mère sans séro-réaction chez le fœtus. *Lyon médical*, 1898, LXXXVIII, 479-483.
202. REMLINGER. — Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. *Annales Inst. Pasteur*, 1899, p. 129.
203. SALVIOLI. — Alcune osservazioni sul poter agglutinante del siero sanguigno di alcuni animali. *Académie de Turin*, 1898, 4 s. XLVI, 61-64.
204. SCHATTENFROH. — Nuere Erfahrungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leucocyten. *Münch. Med. Wochenschrift*, 1898, 12, p. 353.
205. STERN. — Rapports entre l'agglutination et l'immunité. 16^e Congr. all. de méd. int. *Viesb.*, 13-16 avril, 1898.
206. THIERCELIN, BENSAUDE et HERRSCHER. — *Soc. de Biol.*, 28 avril 1900.
207. TRUMP (R.). — Rapports entre l'agglutination et l'immunité. 16^e Congr. all. de méd. int. *Viesb.*, 1898, 13-16 avril.
208. WIDAL et SICARD. — Recherches comparatives sur le phénomène de l'agglutination en culture filtrée et en culture bacillaire. *Soc. de Biol.*, 1898, 10 s. V, p. 412-415.



CHARTRES. IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.